



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**



FALLA DE ORIGEN

**“ EFECTOS CARCINOGENOS DE LOS INSECTICIDAS
DE USO PERMITIDO EN MEXICO. REVISION
BIBLIOGRAFICA ”.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MA. DEL ROCIO NAJERA MARTINEZ

ASESOR: Q. F. I. LETICIA ZUÑIGA RAMIREZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1995



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES
UNIVERSIDAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:
"Efectos carcinógenos de los insecticidas de uso permitido en México. Revisión Bibliográfica".

que presenta la pasante: Ma. del Rocío Májera Martínez.
con número de cuenta: 8140811-3 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 1 de febrero de 1995

PRESIDENTE	<u>Q.F.B. Maricela Noé Martínez</u>	<i>maricela noe</i>
VOCAL	<u>Q.F.I. Leticia Zúñiga Ramírez</u>	<i>Leticia Zuniga</i>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda</u>	<i>EM</i>
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Virginia Oliva Arellano</u>	<i>Virginia Oliva</i>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Martha P. Zúñiga Cruz</u>	<i>Martha P. Zuniga</i>

**" EFECTOS CARCINOGENOS DE LOS INSECTICIDAS DE USO PERMITIDO
EN MEXICO. REVISION BIBLIOGRAFICA"**

**" EFECTOS CARCINOGENOS DE LOS INSECTICIDAS DE USO PERMITIDO
EN MEXICO. REVISION BIBLIOGRAFICA"**

A la Universidad Nacional Autónoma de México

**Por brindarme la oportunidad de realizarme
como persona y profesionista**

**A mis profesores
por transmitirme sus valiosos conocimientos**

A mi asesora Lety Zuñiga.

**Gracias por su orientación, apoyo y amistad para la
realización de este trabajo**

A mis amigos:

**Tere
Martín
Noé
Josefina**

Por su sincera amistad

y especialmente a:

**Ana Luisa, por su gran amistad, compañía y ayuda desinteresada,
durante todos estos años**

A mis padres:

Ma. Del Rosario y Francisco

por su infinita paciencia y comprensión

A mis Hermanos:

**Rosario
Beatriz
Marco Antonio
Ma. Del Carmen**

Por su tolerancia

y especialmente a Angelica, por su compañía y apoyo en todo momento

INDICE

1. OBJETIVOS.....	1
2. INTRODUCCION.....	2
3. GENERALIDADES.....	5
3.1. DEFINICION DE PLAGA.....	5
3.2. FORMAS DE CONTROL DE PLAGAS.....	5
3.3. DEFINICION DE PLAGUICIDA.....	9
3.4. LOS INSECTOS COMO PLAGA.....	10
3.5. METODOS PARA EL CONTROL DE INSECTOS.....	11
4. INSECTICIDAS.....	16
4.1. ¿QUE SON LOS INSECTICIDAS?.....	16
4.2. CLASIFICACION DE LOS INSECTICIDAS.....	19
4.3. RAZONES DE SU APLICACION.....	20
4.4. LUGARES DONDE SON APLICADOS.....	21
4.5. RIESGOS QUE OCASIONA SU APLICACION.....	22
4.6. TOXICIDAD.....	30
4.6.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD.....	30
4.6.2. ORIGEN DE LAS INTOXICACIONES.....	33
4.6.3. TOXICIDAD EN EL HOMBRE.....	34
5. INSECTICIDAS UTILIZADOS EN MEXICO.....	37
5.1. INGREDIENTES PERMITIDOS.....	38
5.1.1. CARBAMATOS.....	39
5.1.1.1. TOXICOLOGIA.....	41
5.1.1.1.1. TOXOCINETICA.....	41
5.1.1.1.2. MECANISMO DE ACCION.....	43
5.1.1.1.3. EFECTOS TOXICOS.....	45
5.1.1.2. TERAPIA ANTIDOTAL.....	46
5.1.2. ORGANOCLORADOS.....	50
5.1.2.1. TOXICOLOGIA.....	52
5.1.2.1.1. TOXOCINETICA.....	52
5.1.2.1.2. MECANISMO DE ACCION.....	56
5.1.2.1.3. EFECTOS TOXICOS.....	59
5.1.2.2. TERAPIA ANTIDOTAL.....	61
5.1.3. ORGANOFOSFORADOS.....	64
5.1.3.1. TOXICOLOGIA.....	64
5.1.3.1.1. TOXOCINETICA.....	66
5.1.3.1.2. MECANISMO DE ACCION.....	69
5.1.3.1.3. EFECTOS TOXICOS.....	71
5.1.3.2. TERAPIA ANTIDOTAL.....	73

5.1.4. OTROS.....	79
5.2. INSECTICIDAS RESTRINGIDOS Y PROHIBIDOS EN MEXICO.....	80
5.2.1. INSECTICIDAS DE USO RESTRINGIDO.....	80
5.2.2. INSECTICIDAS PROHIBIDOS.....	89
6. CARCINOGENESIS.....	90
6.1. CANCER.....	90
6.2. HIPOTESIS SOBRE EL CANCER.....	91
6.3. CRECIMIENTO Y REPRODUCCION CELULAR NORMAL Y ANORMAL.....	94
6.4. CLASIFICACION DE TUMORES EN BASE A LAS CARACTERISTICAS DE SU PROLIFERACION.....	96
6.5. CARCINOGENESIS.....	97
6.5.1. EL ADN Y LA CARCINOGENESIS.....	98
6.5.2. LAS SUSTANCIAS QUIMICAS Y EL CANCER.....	100
7. INSECTICIDAS CON EFECTOS CARCINOGENICOS.....	104
7.1. INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS.....	104
7.2. INSECTICIDAS CARBAMATOS.....	118
7.3. INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.....	128
8. DISCUSION.....	142
9. CONCLUSIONES.....	144
10. APENDICE.....	145
A.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LAS MEDIDAS DE URGENCIA.....	145
A.2. METODOS MANUALES PARA PROPORCIONAR RESPIRACION ARTIFICIAL.....	146
A.3. FARMACOS UTILIZADOS EN LA TERAPIA DE ENVENENAMIENTO POR INSECTICIDAS.....	150
11. GLOSARIO.....	155
12. BIBLIOGRAFIA.....	159

INDICE DE FIGURAS, TABLAS Y CUADROS.

FIGURA No. 1	BIOTRANSFORMACION DEL DICLORO DIFENIL TRICLORO ETANO.....	26
FIGURA No. 2	CICLO DE LA CADENA ALIMENTICIA.....	28
FIGURA No. 3	DESCRIPCION ESQUEMATICA DE LA DISTRIBUCION DEL DDT Y SUS METABOLITOS EN LA BIOSFERA.....	29
FIGURA No. 4	VIAS DE ENTRADA, ALMACENAMIENTO Y ELIMINACION DE INSECTICIDAS.....	32
FIGURA No. 5	RELACION EN % DE PLAGUICIDAS UTILIZADOS EN MEXICO.....	38
FIGURA No. 6	ESTRUCTURA DE ALGUNOS INSECTICIDAS CARBAMATOS.....	40
FIGURA No. 7	METABOLISMO DEL CARBARIL.....	42
FIGURA No. 8	ETAPAS EN LA HIDROLISIS DE ACETILCOLINA.....	43
FIGURA No. 9	MECANISMO DE ACCION DE LOS INSECTICIDAS CARBAMATOS.....	44
FIGURA No. 10	ESTRUCTURA DE ALGUNOS INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS.....	51
FIGURA No. 11	BIOTRANSFORMACION DEL METOXICLOR.....	54
FIGURA No. 12	METABOLISMO DEL DDT.....	55
FIGURA No. 13	FLUJO DE IONES SODIO Y POTASIO A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR.....	56
FIGURA No. 14	MODELO PROPUESTO POR HOLLAN (1969) PARA EXPLICAR EL MECANISMO DE ACCION DE LOS INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS.....	57
FIGURA No. 15	ESTRUCTURA DE ALGUNOS INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.....	66
FIGURA No. 16	BIOTRANSFORMACION DEL PARATION.....	68
FIGURA No. 17	BIOTRANSFORMACION DEL MALATION.....	68
FIGURA NO. 18	MECANISMO DE ACCION TOXICA DE INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.....	70

FIGURA No. 19	MECANISMO DE ACCION DE LA PRALIDOXIMA.....	77
FIGURA No. 20	REACTIVADORES DE LA COLINESTERASA.....	78
FIGURA No. 21	CICLO CELULAR.....	94
FIGURA No. 22	LESIONES MAS COMUNMENTE OBSERVADAS EN EL ADN.....	99
FIGURA A-1	FORMAS DE PROPORCIONAR RESPIRACION BOCA A BOCA Y BOCA A NARIZ.....	147
FIGURA A-2	METODO ARTIFICIAL PARA RESTABLECER O MANTENER LA RESPIRACION.....	148
FIGURA A-3	SINTOMAS PRODUCIDOS POR EL ENVENENAMIENTO CON INSECTICIDAS.....	149
TABLA No. 1	NOMBRES DE LOS PLAGUICIDAS SEGUN LA ESPECIE QUE VA A SER OBJETO DE CONTROL.....	7
TABLA No. 2	METODOS PARA EL CONTROL DE INSECTOS.....	15
TABLA No. 3	INSECTICIDAS	18
TABLA No. 4	RESIDUOS DE INSECTICIDAS ORGANOCORADOS (ppm) ENCONTRADOS EN SUELOS DE DOCE LOCALIDADES DE LA COMARCA LAGUNERA, MEXICO (1990).....	23
TABLA No. 5	CLASIFICACION DE PLAGUICIDAS POR SU PERSISTENCIA EN EL MEDIO AMBIENTE.....	25
TABLA No. 6	INGREDIENTES ACTIVOS DE INSECTICIDAS CARBAMATOS DE USO PERMITIDO EN MEXICO.....	40
TABLA No. 7	INGREDIENTES ACTIVOS DE INSECTICIDAS ORGANOCOR- ADOS DE USO PERMITIDO EN MEXICO.....	50
TABLA No. 8	INGREDIENTES ACTIVOS DE INSECTICIDAS ORGANOFOSFO- RADOS DE USO PERMITIDO EN MEXICO.....	65
TABLA No. 9	INGREDIENTES ACTIVOS INORGNICOS, BACTERIAS Y PIRE- TROIDES UTILIZADOS EN LAS FORMULACIONES DE INSEC- TICIDAS DE USO PERMITIDO EN MEXICO.....	79.
TABLA No. 10	INGREDIENTES ACTIVOS DE INSECTICIDAS DE USO PROHI- BIDO EN MEXICO.....	89

CUADRO No. 1	DATOS SOBRE LA TOXICIDAD DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS DE INSECTICIDAS CARBAMATOS CUYO USO ES PERMITIDO EN MEXICO.....	81
CUADRO No. 2	DATOS SOBRE LA TOXICIDAD DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS DE INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS CUYO USO ES PERMITIDO EN MEXICO.....	82
CUADRO No. 3	DATOS SOBRE LA TOXICIDAD DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS DE INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS CUYO USO ES PERMITIDO EN MEXICO.....	83
CUADRO No. 4	DATOS SOBRE LA TOXICIDAD DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS DE INSECTICIDAS PIRETROIDES CUYO USO ES PERMITIDO EN MEXICO.....	86
CUADRO No. 5	DATOS SOBRE LA TOXICIDAD DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS DE INSECTICIDAS MINERALES Y OTROS CUYO USO ES PERMITIDO EN MEXICO.....	88
CUADRO No. 6	INSECTICIDAS QUE SON PRESUNTAMENTE MUTAGENOS Y CARCINOGENOS.....	103
CUADRO A-1	MEDIDAS PARA EL CONTROL DE LAS CONVULSIONES.....	150
CUADRO A-2	PRINCIPALES SIGNOS Y SINTOMAS AGUDOS Y CRONICOS PROVOCADOS POR LA INTOXICACION CON INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS.....	151
CUADRO A-3	TERAPIA PARA EL ENVENENAMIENTO AGUDO POR INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS.....	151
CUADRO A-4	PRINCIPALES SIGNOS Y SINTOMAS AGUDOS Y CRONICOS PRODUCIDOS EN LA INTOXICACION CON LOS INSECTICIDAS CARBAMATOS.....	152
CUADRO A-5	TERAPIA ANTIDOTICA EN EL INTOXICACION AGUDA Y CRONICA POR INSECTICIDAS CARBAMATOS.....	152
CUADRO A-6	PRINCIPALES SIGNOS Y SINTOMAS AGUDOS Y CRONICOS PROVOCADOS CON INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.....	153
CUADRO A-7	TERAPIA ANTIDOTICA EN LA INTOXICACION AGUDA Y CRONICA POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.....	154

1. OBJETIVO.

Recopilar información de los insecticidas cuyos ingredientes activos son permitidos en México y que presentan efectos carcinógenos debido al uso excesivo e inadecuado de éstos.

2. INTRODUCCIÓN.

No existe lugar en el cual las personas estemos exentas de plagas alterando principalmente y de manera importante nuestra salud y economía.

La historia indica que desde tiempos antiguos el hombre ha utilizado químicos para el control de plagas y con el transcurso de los años se han hecho descubrimientos importantes a este respecto, trayendo como consecuencia que el desarrollo y producción de plaguicidas sintéticos se cuenten por cientos [113]. Este gran desarrollo ha permitido la especificidad y selectividad en los plaguicidas.

De los diferentes plaguicidas, pueden considerarse de mayor importancia a los insecticidas, ya que los insectos han logrado sobrevivir a lo largo de doscientos millones de años gracias a las diferentes adaptaciones de éstos al medio ambiente, por tal razón coexistimos con más de un millón de ellos que son considerados económicamente importantes e inclusive algunos pueden ser vectores transmisores de enfermedades [20,71].

Los principales insecticidas comerciales son: los organofosforados, organoclorados y carbamatos, todos ellos de origen sintético. Además de éstos, existen actualmente una gran variedad de sustancias inorgánicas, orgánicas o microorganismos que se utilizan con la misma finalidad.

Dado que estos químicos son aplicados de forma intencional al medio ambiente, se han hecho necesarios estudios toxicológicos para determinar los efectos tóxicos, que puedan tener para el hombre y el medio ambiente que lo rodea.

Se ha observado que las intoxicaciones por insecticidas pueden producirse por diversas razones como la ignorancia, negligencia, accidentalmente, ingiriendo alimentos tratados con estos químicos, por intento

de suicidio u homicidio y deficientes medidas de seguridad en el manejo de estos y en la mayoría de ellas se deben primordialmente a deficientes medidas de seguridad en el manejo de estas sustancias [58,78,151].

Debido a la fácil disponibilidad en el mercado, de estas sustancias y a su amplia aplicación en zonas urbanas y principalmente en zonas rurales, el número de personas expuestas a una posible intoxicación puede verse incrementado.

Lo anterior ha motivado que en México, la Secretaría de Salud, conjuntamente con las de Desarrollo Social, Desarrollo y Fomento Industrial y con la de Agricultura y Recursos Hidráulicos, lleven a cabo la realización de normas y disposiciones para el envasado, etiquetado, distribución, almacenamiento, venta, manejo, aplicación y demás aspectos, concernientes a los plaguicidas [41,43,43,44], cuyos ingredientes activos han sido aprobados por estas dependencias para su uso en México y cuya finalidad es la de orientar al usuario, prevenir los riesgos a la salud pública y los efectos adversos al medio ambiente.

Cuando la intoxicación ocurre, ésta puede ser muy leve o llegar a niveles graves provocando la muerte del individuo. En la mayoría de los casos, se manifiesta de manera inmediata o en las primeras horas después de que el organismo ha estado en contacto con el tóxico, pero existen casos en que la intoxicación se manifiesta a largo plazo.

Una de estas manifestaciones es la carcinogénesis. Algunos insecticidas del grupo de los carbamatos, organoclorados y organofosforados, se consideran como riesgosos para inducir cáncer en el hombre, el cual puede ser causado por mecanismos epigénicos, es decir, que promueven la formación de tumores a dosis bajas con poca o ninguna interacción con el material genético (ADN). También este riesgo está presente en los derivados nitrosos de algunos insecticidas carbamatos [74,149].

Desafortunadamente, en México, los estudios realizados con respecto a los efectos tóxicos producidos por éstos químicos, son muy escasos, lo cual no permite evaluar con precisión el número y la severidad de las intoxicaciones en nuestra población, ni evaluar el grado de toxicidad de los compuestos que están siendo utilizados en nuestro país. No obstante, diversos investigadores, al ensayar con diferentes sistemas biológicos, demuestran que éstos insecticidas poseen en menor o mayor grado, el riesgo de inducir la formación de tumores [55,121,145].

Mucho se habla de que la aplicación de los insecticidas nos proporcionan grandes beneficios , principalmente relacionados con nuestra salud y en el ámbito económico, al controlar vectores productores de enfermedades, además de garantías económicas por el incremento de la producción alimenticia, al tener un control adecuado de los insectos, pero debido a la naturaleza de éstas sustancias y al inadecuado uso de éstas, debe considerarse de que representan un riesgo para el hombre.

Dada la importancia que se le da a la aplicación de insecticidas en nuestro país, considero importante la revisión bibliográfica de los posibles riesgos carcinogénicos producidos por éstas sustancias , originados por la falta de controles legales adecuados, lo cual provoca su uso indiscriminado y negligente, por tal razón es vital crear conciencia de que debe existir un uso racional de éstos químicos, utilizando los métodos legales, culturales, biológicos y mecánicos que se conocen para el control de insectos y de alguna manera sustituir gradualmente el uso de insecticidas por éstos métodos, hasta excluirlo en su totalidad. Hasta entonces, es importante crear oportunos programas de prevención para conseguir que tanto los insecticidas como los plaguicidas en general sean eficaces y seguros, para evitar de esta forma un incremento en la incidencia de cáncer en la población.

3. GENERALIDADES

3.1. DEFINICION DE PLAGA.

El éxito en un medio ambiente hostil está determinado por la habilidad de adaptarnos a los cambios que ocurren en nuestro alrededor y de esta forma poder beneficiarnos. Una de estas hostilidades a las que debemos enfrentarnos es al hecho de que no hay una área en la cual no existan **plagas**.

Plaga es cualquier organismo que entra en conflicto con el hombre y el medio ambiente, al competir por nuestras cosechas, ganado, destruyendo nuestra propiedad, afectando nuestra economía, salud y confort [2,20].

3.2. FORMAS DE CONTROL DE PLAGAS

La real exigencia en el control de plagas en la actualidad está en imponer decisiones para cada situación y adaptando las técnicas disponibles dentro de un programa que resulte en el mantenimiento de niveles subeconómicos de plagas y además causar el menor daño posible al hombre y a su medio ambiente [20].

Sin duda alguna, la forma como se ha venido manejando el problema de las plagas en México es la causa de los principales obstáculos para la aplicación de sistemas adecuados, ya que principalmente nuestros agricultores están acostumbrados a controlar las plagas por métodos que requieren acciones drásticas y espectaculares, pasando por alto los umbrales económicos o los niveles de daño tolerables, o sea el número de organismos que podemos soportar sin que nos causen daño o pérdidas económicas de consideración [2].

Antes de llevar a cabo cualquier método para el control de una o más plagas, hay que tener en cuenta algunas consideraciones:

- a) La plaga debe ser considerada como un componente del ecosistema y las medidas de control se deben orientar a restaurar el balance natural, no se debe pensar en eliminar especies.

- b) Solo debe considerarse el control de un organismo cuando el daño que causa rebasa el umbral económico aceptable.
- c) Antes de tomar cualquier decisión de manejo se deben estudiar a fondo todas las posibilidades de acción para el control [2].

Considerando lo anterior podemos elegir el o los métodos más adecuados, para el control de plagas, de las seis que se conocen en la actualidad. Los métodos para el control de plagas son:

- Químico
- Biológico
- Cultural
- Mecánico
- Legal
- Integral.

Control Químico.

Existe una amplia variedad de productos químicos que pueden utilizarse para el control de plagas, las sustancias más utilizadas en este respecto son los **plagucidas** y deben elegirse de acuerdo a las plagas que se desea eliminar (Tabla No.1).

Estas sustancias son aplicadas con la finalidad de matar al organismo al cual van dirigidas, aunque los plagucidas pocas veces son utilizados para combatir las plagas de los bosques, específicamente vertebrados [2], son ampliamente utilizados, para combatir insectos.

Los desinfectantes están incluidos en el control químico debido a que tienen acción sobre virus y bacterias. Los desinfectantes más utilizados son los fenoles, halógenos orgánicos e inorgánicos , detergentes bipolares y aldehídos [146]. Otras alternativas en el control químico, son los repelentes, atrayentes sexuales naturales, sintéticos y quimioesterilizantes [20,146].

Tabla No. 1. [20].
Nombre de los plaguicidas según la especie que va a ser objeto de control.

PLAGUICIDA	ESPECIE
Acaricida	Acaros y garrapatas
Algicidas	Algas
Atractantes	Insectos, pájaros y otros vertebrados
Avicidas	Pájaros
Bactericidas	Bacterias
Defoliantes	Eliminar hojas no deseadas
Desecantes	Secar plantas
Fungicidas	Hongos
Reguladores del crecimiento	Crecimiento de plantas e insectos
Herbicida	Maleza
Insecticida	Insectos
Miticidas	Acaros
Molusquicida	Caracoles y babosas
Nematicidas	Nemátodos
Piscicidas	Peces
Predacidas	Vertebrados
Repelentes	Mamíferos, pájaros y otros vertebrados
Rodenticidas	Roedores
Foresticida	Arboles y vegetación leñosa
Légamicida	Moho fangoso
Esterilizantes	Insectos y vertebrados

Control Biológico.

Los agentes que son utilizados pueden ser categorizados dentro de agentes infecciosos, parásitos o predadores. En este caso el hombre aprovecha a los enemigos naturales manejándolos de tal manera que reduzcan o controlen una población de plaga ya sea introduciéndola al país o la región, o bien criando la especie enemiga natural y posteriormente liberándola [2].

Con los agentes infecciosos, cada especie de plaga requiere de un determinado organismo infeccioso para que ésta pueda ser afectada, de similar forma, generalmente las especies parásitas son huéspedes específicos y

son utilizados solo en tratamientos igualmente específicos para el control de plagas. Las especies predatoras, destruyen la plaga ya que la necesitan para su alimentación, y de esta forma nos proporcionan su beneficio sin dañar al medio ambiente [2,15].

También existen condiciones climáticas o ambientales que son determinantes para el control de plagas, principalmente porque dependiendo de los cambios que sufran dichas condiciones van a ser afectadas sus fuentes alimenticias, ya sea por verse disminuidas o incrementadas, además su sobrevivencia va a depender de la capacidad de adaptación que tengan a las variaciones climáticas y ambientales .

Control Cultural.

El método de control cultural incluye el manejo de nuestra propiedad de tal forma que el ataque de una plaga sea mínimo, es decir que no alcance el umbral económico o que se retrase en hacerlo [2]. Hay métodos que ponen a salvo a nuestros animales domésticos, nuestros cultivos o nuestro hogar aplicando adecuadas prácticas agrícolas, aplicando programas de fitomejoramiento, buscando especies resistentes a determinadas plagas, teniendo buenos hábitos de limpieza, etc. [134].

Control Mecánico.

Existe una amplia variedad de recursos mecánicos que pueden aplicarse para el control de plagas, principalmente de insectos y vertebrados. En ambos pueden utilizarse alambres o mallas como métodos de exclusión, luz y sonido que sirven ya sea para atraer o ahuyentar a la plaga, trampas luminosas o con cebos, entre otras que se utilizan de maneras más específicas tomando en cuenta al organismo o especie a las cuales van a ser aplicados esos métodos [2,20].

Control Legal.

Las leyes específicas que afectan el control de daño en la vida silvestre, son amplias y específicas las cuales deben ser interpretadas cuidadosamente. Algunas medidas de control legal para determinadas especies son muy limitadas, poniendo con ello en peligro a dichas especies [20]. Existen otras consideraciones legales que deben ser aplicadas, como es el caso de cuarentenas para impedir la introducción de plagas, así como inspecciones a productos agrícolas, animales u objetos que puedan ser portadores de algún tipo de plaga [2,20].

Control Integral.

El control integral considera todas las combinaciones que sean posibles de los métodos de control antes descritos, con la finalidad de mantener la plaga en niveles subeconómicos, buscando además que éste control se lleve a cabo de la manera más óptima y causando el menor daño al medio ambiente [2,20]. También contempla el hacer obligatorio el cumplimiento de las medidas culturales, establecer un sistema supervisado para el uso restringido de plaguicidas. También se incluyen leyes que regulan las fechas de siembra, de cosecha y la destrucción de los residuos de ésta.

3.3. DEFINICION DE PLAGUICIDA.

Existen diferentes definiciones para estas sustancias, esto dependiendo del autor del que se trate, básicamente un plaguicida es: Una sustancia o mezcla de sustancias que son aplicadas intencionalmente al medio ambiente para prevenir, destruir, mitigar o controlar una plaga, incluyendo a aquellas que son vectores transmisores de enfermedades humanas y animales y cuyo objeto es el de proteger al hombre, su economía, salud, bienes materiales y animales domésticos. Es también cualquier sustancia o mezcla de sustancias, utilizada como defoliante, desecante o reguladora del crecimiento vegetal [75,80,117,149].

La Organización Mundial de la Salud (OMS), aclara que el término plaguicida abarca, además, cualquier sustancia que se emplee para combatir plagas durante la producción, almacenamiento, transporte,

comercialización o elaboración de alimentos para el hombre y los animales o que se administre a éstos últimos para combatir insectos o arácnidos que se encuentren encima de sus cuerpos.

El término no se aplica a los antibióticos u otros productos químicos administrados a los animales con otros fines, como el de estimular su crecimiento o modificar el comportamiento reproductivo ni tampoco es aplicable a los fertilizantes.

3.4. LOS INSECTOS COMO PLAGA.

Los insectos como grupo han logrado sobrevivir a lo largo de doscientos millones de años, gracias a que han tenido la capacidad de adaptarse a los diferentes cambios en el medio ambiente, a través de todos esos años, de aquí que se conozcan más de un millón de especies de las cuales aproximadamente quincemil son consideradas plagas importantes [20,149].

Aunque este número de especies sea relativamente pequeño, son capaces de causar enormes pérdidas económicas, ellos dañan los cultivos al atacar las semillas, cortando las plantas jóvenes, masticando el follaje, chupando la savia y excavando en troncos y ramas. Inclusive después de ser recogida la cosecha ésta corre el riesgo de ser estropeada por los insectos cuando se encuentra almacenada [20].

Además de los daños económicos que causan, hay insectos que son transmisores de ciertas enfermedades; no fue sino hasta finales del siglo XIX, que se descubrió el papel que los insectos y otros artrópodos tienen en la transmisión de enfermedades humanas, como es el caso del mosquito *anopheles*, transmisor de la malaria o como los piojos, vectores de tifo y ciertos mosquitos que producen la fiebre amarilla. Estas son tres de las más importantes enfermedades epidémicas de la historia [75,149]; y aunque algunas de ellas han sido erradicadas en varios países y controladas en otros, existen diversos insectos que también resultan ser perjudiciales para el hombre, como las cucarachas que han existido desde la prehistoria y portan gérmenes patógenos incluyendo bacilos disentericos y tuberculosos, vibrocólera, estreptococos y estafilococos; y las hormigas caseras y de jardín

que albergan gérmenes con importancia para la salud humana; así como otros insectos vectores de filiarisias y otras enfermedades infecciosas [149].

También hay insectos caseros los cuales no se conoce que sean acarreadores de enfermedades, pero su presencia nos resulta molesta [75]. Inclusive los hay benéficos ya que resultan útiles como predadores naturales para el control de insectos indeseables.

Debido a lo descrito anteriormente y de acuerdo a la definición dada para una plaga, los insectos se consideran como tal, ya que compiten con nosotros por alimento, porque son acarreadores de enfermedades, destruyen nuestra propiedad o bien porque su presencia nos resulta molesta [20]. Quedando además, los casos de entomofobia que son de mucha importancia para determinadas personas [2].

3.5. METODOS PARA EL CONTROL DE INSECTOS.

Existen seis métodos para el control de insectos:

- Cultural
- Mecánico
- Biológico
- Legal
- Químico
- Integral

De los seis métodos el más importante y extensamente utilizado es el químico debido a que la acción que ofrece es muy rápida y gracias a esto combate de una manera fácil y práctica a los insectos. dentro del método químico están incluidos químicos que repelen, atraen, esterilizan y matan [2,20,152].

Cultural.

Este tipo de control básicamente se refiere a que debemos de tener o proporcionar cierta educación, para que manejeemos o cuidemos nuestra propiedad del ataque de los insectos. Muchos de los recursos más eficientes para el control de insectos son las llamadas prácticas agrícolas que comprenden rotaciones de cultivos, momentos de plantar, de cosechar, limpieza dentro y alrededor de los cultivos, buenas semillas buena fertilidad, buenas condiciones de plantación, drenaje, cosechas uniformes, destrucción de los residuos de una cosecha y cultivos trampa o cultivos que sean tolerantes a cierta especie [134]. En general, puede decirse que las prácticas reconocidas como mejores para huerta, granja, jardín, invernáculo y otras, también son las mejores para contener a los insectos [2,149]. Incluso existen programas de fitomejoramiento, en los que se cultivan plantas que no son preferidas por una especie de insectos dada, que pueda afectarla en su desarrollo o intoxicarla [149].

Mecánico.

Aparte de los dispositivos para aplicar insecticidas, existen artefactos y/o energía, que generalmente mata o excluye al insecto. Como el uso de telas mosquiteras, trampas de diversos tipos, maquinaria agrícola que entierre, exponga o aplaste a insectos, que pasan cuando menos parte de su vida en el suelo. Incluye también el uso de diversos tipos de energía como electricidad para manejar la temperatura o para electrocutar insectos, también pueden utilizarse ondas sonoras para atraerlos o alejarlos, de igual forma son útiles los rayos radioactivos sobre los granos almacenados [2,149].

Biológico.

Implica el uso de insectos vivos o microorganismos, como bacterias, hongos y virus (insecticidas microbianos), contra los insectos con resistencia natural. Esto es dado que, todo insecto se ve más o menos obstaculizado a su proliferación por otros insectos, por aves, mamíferos y otros animales silvestres depredadores; aunque las aves y ciertos mamíferos insectívoros son importantes, los insectos parásitos y depredadores, suelen ser los factores más importantes en el control natural de los insectos. Existen también técnicas para esterilizar machos, mediante la manipulación de cromosomas (translocación de éstos para lograr distorsión sexual e incompatibilidad citoplásmica). Además de éstos el control biológico incluye, la temperatura estival e invernal, la precipitación

pluvial, la humedad del suelo, así como todos los factores naturales similares, ya que éstos, ejercen su influencia sobre los insectos [149].

Legal.

Incluye cuarentenas interiores y exteriores que impiden la introducción de insectos al lugar de cuarentena, mediante la prohibición de entrada y/o salida de productos agrícolas, semillas, diferentes partes vegetales, suelo, etc., que pudieran estar infestados por la especie confinada [2]. También incluye leyes que regulan las fechas de siembra, de cosecha y la destrucción de los residuos de ésta. También contempla hacer obligatorio el cumplimiento de las medidas culturales, establecer un sistema supervisado para el uso restringido de insecticidas y evitar que se exageren las exigencias estéticas o de presentación de los productos agrícolas afectados por causa de los insectos [2].

Químico.

Este método es el más utilizado, debido a la rapidez de acción que ofrece.

A) Químicos que repelen.

Por muchos siglos se aplicó a la piel humana una amplia variedad de sustancias desagradables con el objeto de impedir el ataque de los insectos dañinos, con este tipo de sustancias es necesario que no sean tóxicas cuando se usan de la forma deseada con aplicaciones frecuentes. Todos los repelentes son irritantes para el ojo, membranas mucosas y tienen sabores amargos [137].

B) Químicos que atraen.

Los atractores son altamente específicos y pueden aumentar la eficacia de una trampa, permitir el empleo en una estación especial de un veneno o sustancia esterilizante demasiado tóxica para utilizarse de algún otro modo y puede hacer que un veneno potencialmente tóxico, se vuelva virtuosamente específico para el organismo deseado. Los atractores se relacionan ya sea con la alimentación o con el sexo [137].

C) Químicos esterilizantes.

Un enfoque totalmente diferente del control de plagas es el que se vale de esterilización sexual o la aniquilación de machos. En la primera opción se crían millones de machos de una determinada especie de insectos, se esterilizan y se dejan en libertad, éstos establecen una competencia con los machos normales, a los que deben sobrepasar en número con lo cual se logra la disminución o eliminación de machos normales [137].

D) Químicos que matan.

Los insecticidas son las sustancias desatinadas para matar a los insectos [149]. La mayoría de los insecticidas deben su eficacia, en gran parte al hecho de que son absorbidos directamente a través del exoesqueleto quitinoso del insecto, por supuesto también son absorbidos por el intestino cuando son comidos o por el aparato respiratorio del insecto, cuando se aplican como vapores o como aerosoles muy finos [137].

Control legal.

El control integral involucra la combinación de todas las posibles técnicas compatibles para el manejo de las poblaciones de insectos para llevar a niveles subeconómicos las especies consideradas como plagas y al mismo tiempo que el uso conjunto de éstos métodos causen el menor daño al hombre, animales domésticos y medio ambiente en general [137].

Tabla No. 2

Métodos para el control de insectos.

1. CULTURAL:

- a) Rotación de cultivos
- b) Métodos de cultivo o labranza
- c) Variedades resistentes

2. MECANICOS:

- a) Alambreras, trampas
- b) Luz y sonido

3. BIOLÓGICOS:

- a) Parásitos
- b) Predadores
- c) Enfermedades
- d) Técnicas de esterilización a machos
- e) Temperatura
- f) Humedad

4. LEGAL:

- a) Inspecciones y Cuarentenas
- b) Fijar leyes sobre plagas

5. QUÍMICOS QUE:

- a) Matan
- b) Repelen
- c) Atraen
- d) Esterilizan

6. CONTROL INTEGRAL

4. INSECTICIDAS.

4.1 ¿QUE SON LOS INSECTICIDAS?

Desde la antigüedad se han utilizado diferentes sustancias para el control de insectos, como es el caso del azufre, mezclas de arsénico con agua o cobre y hojas de tabaco, rotenona y otras sustancias presentes en ciertas plantas [20,150].

Actualmente existe una amplia variedad de sustancias que son utilizadas con la misma finalidad, dichas sustancias son denominadas insecticidas.

Un **insecticida** es todo material destinado a matar insectos o proteger los cultivos, animales u otros bienes del ataque de estos, y según su forma de acción pueden ser venenos estomacales, venenos por contacto, fumigantes y sistémicos.

Es importante destacar que algunos insecticidas sólo destruyen ciertas especies y no son eficaces para todos los insectos [10,75,105].

Los primeros insecticidas y hebicidas sintéticos se produjeron a principios del año 1900, esto precedió a subsecuentes descubrimientos y producción de ellos; los insecticidas organofosforados fueron producidos comercialmente en los años cuarenta, los carbamatos se desarrollaron en los cincuenta, en los sesentas comenzó la tendencia a la especificidad y selectividad de los plaguicidas [20].

En estos momentos se cuenta con un gran número de compuestos que funcionan como insecticidas (Tabla No. 3) entre los más usados están los: Organofosforados, Organoclorados, Carbamatos, Ciclodienos, Nicotínoides, Rotenoides y Piretroides [116,149,150].

De los insecticidas sintéticos, hasta hace poco tiempo, los más ampliamente utilizados fueron los organoclorados. Esto debido a que su uso se ha ido restringiendo, son compuestos arílicos, carboxílicos o

heterocíclicos, cuyos pesos moleculares están en el rango de 291 a 545. Todos los insecticidas de este grupo contienen carbono, cloro e hidrógeno y algunos contienen también oxígeno y azufre y pueden ser divididos en cinco grupos: DDT (1,1,1-tricloro-2,2-bis(4-clorofenil)etano) y sus análogos, BHC (hexacloruro de benceno), ciclodienos y compuestos similares, toxafeno y químicos relacionados y los que tienen estructura en forma de jaula como el mirex y la clordecona; siendo el DDT prototipo de estos insecticidas [49,74].

Aunque hay algunos organofosforados que son altamente tóxicos estos surgen como una alternativa a el uso de organoclorados y además son relativamente no persistentes [7]. Los compuestos organofosforados son derivados del ácido fosfórico, en los insecticidas organofosforados uno o más de los oxígenos del ácido, pueden encontrarse sustituidos por azufre y sus radicales oxidrilos por diferentes radicales orgánicos, encontrándose diversas combinaciones [41].

Los insecticidas carbamatos cuyo mecanismo de acción es similar al de los organofosforados, aunque menos persistentes, son sustancias sintéticas derivadas del ácido carbámico ($\text{NH}_2\text{-COOH}$), entre los insecticidas carbamatos más conocidos están el isolán, aldicarb, propoxur y carbarilo [7,41,152].

Existen también insecticidas derivados de las plantas como el piretro y compuestos relacionados (cimerina y jasmolina) que son ingredientes de las flores del piretro, la rotenona y materiales relacionados ingrediente activo del *derris* y del *cubé*, plantas leguminosas nativas del sudeste de Asia y sur de América respectivamente.

En este grupo de insecticidas podemos encontrar también a la nicotina y compuestos relacionados a ella como son la anabasina y la nomicofina, y por último encontramos a la sabadilla que es derivada de *schoenocaulon officinale* [7,74].

Tabla No. 3 [112].

Insecticidas

Insecticidas Minerales	Insecticidas Orgánicos de síntesis	
* Compuestos arsenicales	Organofosforados	Organoclorados
Arseniato de Pb Arseniato de Na	* Fosfatos * Fosforamidas * Tiofosfatos y fosforotioatos	* Grupo del DDT * Grupo del HCH * Grupo del clordano (Heptacloro, aldrina, dieldrina)
* Azufre * Compuestos Fluorados Fluoruro de Al, Ba	* Fosforoditioatos y fosfortiotioatos	* Derivados de la esencia de terentina
* Derivados del mercurio	* Halogenofosforamidas	(Endosulfan, toxafeno)
* Derivados del selenio	* Fosfonatos Pirotiofosfatos	* Derivados nitros de fenoles y cresoles (DNOC, dinoterbe)
* Compuestos a base de sílice, cuarzo, magnesio	* Mercaptotiofosfatos y metileno	
	Carbamatos	
	Aldicarb Carbaril Carbofurán Dioxacarb Formatenato Isolane Metiocarbe Metonil Pirimicarbe Promecarbe Vapam	

(continúa)

Insecticidas a base de aceites minerales

- * Aceites antracénicos
- * Aceites de petróleo
- * Aceites amarillos

Insecticidas Diversos

- * Insecticidas de origen vegetal (nicotina, piretrina, rotenona)
- * Piretroides de síntesis
- * Productos sinérgicos (Piperonil butóxido sesosamo, sulfóxido)
- * Productos atrayentes (Sexuales o nutritivos)
- * Sustancias repulsivas o apetitosas
- * Quimioesterilizantes (Afolato, tepa)
- * Repulsivos
- * Reguladores del crecimiento
- * Productos bacterianos

4.2. CLASIFICACION DE LOS INSECTICIDAS

Los insecticidas pueden ser clasificados de diversas maneras: por su composición química, por el uso a que se destinan, por grupos o familias químicas, por su formulación o por la manera en que matan a los insectos [20,41]. Los insecticidas orgánicos sintéticos desarrollados anteriormente, usualmente se clasificaban de acuerdo a la forma de cómo mataban a los insectos es decir, si eran venenos estomacales, sistémicos, fumigantes o si mataban por contacto. Como muchos insecticidas modernos, actúan de ambas formas, este método de clasificación se ha descontinuado. Por lo tanto la clasificación que aparece generalmente en la literatura se realiza en base a su composición química [20].

4.3. RAZONES DE SU APLICACION

A pesar de que existen diferentes métodos para el control de insectos, el químico es el más extensamente utilizado debido a la rapidez de acción que ofrece [152], destacando de entre ellos los insecticidas sintéticos debido a que pueden adquirirse con relativa facilidad en el mercado. Estos suelen encontrarse en sus formas puras o en formulaciones comerciales [47,48].

Las principales razones por las que se aplican los insecticidas son para mejorar la calidad del medio ambiente en favor del hombre, logrando con ello beneficios de índole económico, de salud y confort [20].

Contribuyen directamente en la economía a través del incremento en la producción agropecuaria de alimentos y fibra. Debido a la creciente demanda de alimentos el empleo de diversos plaguicidas, se ha visto incrementado, principalmente insecticidas, ya que los insectos son los que mayormente afectan las cosechas, siendo el campo la base de la economía de un país, de ahí su gran importancia. Con el uso de éstos, los cultivos son protegidos desde que las plantas inician su crecimiento hasta la cosecha y durante el almacenamiento, asegurando así la productividad del campo, la calidad de la cosecha y la inversión económica [2,75,152].

Utilizándolos siempre de manera adecuada, puede lograrse el control en la proliferación de insectos reduciendo la población dafina a niveles económicamente tolerables, hecho que redundará en un mayor rendimiento de la producción alimenticia [152].

La aplicación de insecticidas tiene un papel importante en el control de enfermedades humanas y de sus animales domésticos al disminuir la proliferación de artrópodos y otros vectores y con ello el riesgo de contraer alguna enfermedad transmitida por ellos [75,152]. El control de enfermedades puede no ser solo un beneficio clínico directo, tiene también efectos secundarios como es la reducción de costos médicos y la disminución de pérdidas en tiempo laboral por cuestiones de enfermedades provocadas por los insectos que podrían ser los vectores transmisores [75].

Los insecticidas contribuyen al confort de las personas por medio del control de insectos caseros, que aunque la mayoría de ellos no se les conoce que transmitan enfermedades, su presencia sí resulta ser molesta e inclusive ciertos insectos causan fobias a determinadas personas [2,75].

4.4. LUGARES DONDE SON APLICADOS.

Antes de que un insecticida pueda ser utilizado deberá mostrarse que su seguridad sea razonablemente compatible en relación a su eficacia como insecticida. Debe ser segura para quienes lo usan, para quienes consumen las partes o productos vegetales o animales que hayan ayudado a proteger y, por último, debe ser seguro en términos del medio ambiente, en cuanto se refiere a su degradación y en los efectos sobre aquellos organismos a los que no se desea dañar [2].

Los insecticidas son aplicados de forma intencional al medio ambiente, el cual está conformado por: plantas, agua, suelo, aire, animales, personas, etc. Son utilizados por lo general en bajas concentraciones a nivel casero o masivamente en el campo [149], pero también son aplicados directamente sobre las personas o animales. En estos casos, deben estar adecuadamente formulados para evitar posibles intoxicaciones.

En el hombre su empleo generalmente, sino que exclusivamente, es en la pediculosis, o sea para combatir los piojos, parásitos del hombre. Las formulaciones empleadas son lociones, shampoos o en forma de polvos [59].

En animales domésticos, se emplean para combatir insectos o arácnidos los cuales se encuentran sobre sus cuerpos, pueden utilizarse jabones, shampoos o polvos [3].

Las aplicaciones caseras se realizan sobre pisos, muebles, alrededor de la casa, en jardines o plantas ornamentales [97,139,146]. En el campo se aplican sobre el suelo y la siembra, también son aplicados en los depósitos para los granos, en ambos casos generalmente se utilizan polvos, para las fumigaciones.

Son aplicados en el aire para eliminar insectos voladores, para este fin se cuenta con formulaciones comerciales en aerosol o fumigantes en polvo, son aplicados intencionalmente en el agua para eliminar nemátodos, aunque de esta forma pueden llegar a ríos u océanos, o son vertidos como desechos industriales, en ambos casos se les considera como contaminantes [21,146].

4.5. RIESGOS QUE OCASIONA LA APLICACION DE INSECTICIDAS.

Durante el desarrollo y producción de los insecticidas, se pensó que serían ideales para el control de insectos, así como un medio para aumentar la disponibilidad de alimentos a corto plazo y de hecho estos conceptos se siguen manejando, pero no ha pasado mucho tiempo para darnos cuenta de que existen riesgos en su aplicación [149].

Debido a que los insecticidas son aplicados al medio ambiente, es de esperar que esto provoque algunos riesgos como:

4.5.a. ENCONTRARSE COMO CONTAMINANTES AMBIENTALES.

Los lugares donde los insecticidas suelen encontrarse como contaminantes son en ríos, mares, océanos, en tierras agrícolas y en alimentos [27].

Los insecticidas llegan principalmente a los ríos, mares u océanos como desechos industriales considerándose contaminantes muy peligrosos, debido a que los ecosistemas no son capaces de utilizarlos y degradarlos o reciclarlos [21].

En México, estudios realizados por diversas instituciones de investigación han demostrado la persistencia de contaminantes críticos como el DDT y su metabolitos en altas concentraciones sobre especies marinas de importancia comercial y económica en áreas costeras de el Golfo de México y principalmente en sitios cercanos

a centros industriales en áreas costeras del litoral pacífico como un reflejo de las actividades derivadas de la agricultura en donde su uso es masivo y la dispersión de estos componentes se efectúan sin ningún control [21,136].

Debido a que los agricultores utilizan grandes cantidades de insecticidas para el control de insectos, se han llevado a cabo estudios en suelos agrícolas que muestran que en ellos existen residuos contaminantes de insecticidas, principalmente organoclorados como contaminantes importantes (Tabla No.4) [60]. Como consecuencia se ha observado que varios alimentos pueden ser susceptibles de contener insecticidas, como por ejemplo el huevo, carne, verduras, leche y sus derivados [60,149]. Esto se debe a que las plantas absorben pequeñas cantidades de insecticidas del suelo y al ser consumidas estas por los animales, el insecticida entra a su organismo, provocando que se encuentren residuos en grasa abdominal de pollo, en el huevo y se ha comprobado que son secretados en la leche del ganado, inclusive esta secreción de leche puede continuar durante días o semanas después de que la exposición ha cesado y no es raro que se encuentren también residuos en los derivados de esta leche [1, 60,100,118].

Tabla No. 4

Residuos de insecticidas organoclorados (p.p.m.) encontrados en suelos de doce localidades de la Comarca Lagunera Méx. (1990)[60].

Localidad	Aldrin	Lindano	Clordano	DDT	DDE
Ejido Benito Juárez	1.156	0.062	0.701	0.591	1.523
P.P. Las Enramadas	4.210	0.292	2.521	0.237	1.551
Ejido Miétes	0.736	0.084	0.993	0.274	2.599
Ejido La Joya	1.304	0.049.	0.884	0.583	4.427
Ejido Las Vegas	4.976	0.354	3.750	0.992	1.642
Ejido El Fresno	0.810	0.103	1.046	0.720	1.754
Ejido La Rosita	1.499	0.063	0.953	0.172	3.197
Ejido Luchana	3.806	0.180	3.376	0.616	2.779
Ejido San Toño	1.802	0.076	0.854	0.100	2.280
Ejido Cuba	1.724	0.082	0.626	0.041	0.907
P.P. Los Amperos	0.931	0.125	0.890	0.161	1.523
P.P. Jauja	0.794	-- --*	0.856	0.039	1.785

*No detectado

Otra forma como se contaminan los alimentos por insecticidas, es cuando se les aplican de forma directa a los animales y plantas con el fin de eliminar a los insectos que los infectan o cuando se utiliza agua para consumo o riego la cual se encuentra contaminada con uno o varios insecticidas [118, 149].

Los insecticidas también pueden afectar de forma indirecta el ambiente ya que las sustancias propelentes utilizadas en las presentaciones en aerosol, se liberan junto con ellos, y la reacción que tienen estas con la luz ultravioleta proveniente del sol origina una reducción en la concentración del ozono estratosférico, con lo que la luz ultravioleta llega con mayor intensidad a la biosfera lo cual puede llegar a producir una mayor incidencia de cánceres en la piel, modificaciones climáticas y alteraciones en la fisiología vegetal [7].

4.5.b. PERSISTENCIA DE INSECTICIDAS EN EL MEDIO AMBIENTE.

La persistencia de un plaguicida es la duración de éste a partir del tiempo de su aplicación sin cambio molecular[41,132].

Una característica de los insecticidas organoclorados es su gran persistencia en el medio ambiente, destacando de entre ellos el 2,2,bis-paraclorodifenil-1,1,1, tricloretano (DDT), que debido a su alta estabilidad química es muy persistente[114]. Edwards (1966) menciona que el aldrín, clordano, DDT, dieldrín, heptacloro, lindano y telodrín, tienen una persistencia en el suelo de un 95% hasta de 6,5,30,25,10,10 y 4 años respectivamente. El paratión, malatión y demeton, compuestos que inhiben la acción de la acetilcolinesterasa, que a diferencia de otros organofosforados, son más tóxicos, tienen menor persistencia en el medio ambiente [60,150].

Los derivados del halobenceno, son sustancias químicas sintéticas que son estables durante semanas o meses después de su aplicación, el hexacloruro de benceno es persistente de tres a seis semanas después de su aplicación, el endrín, mirex, thiodan y kepone son estables de meses a un año o más [48].

Tabla No. 5.

Clasificación de plaguicidas por su persistencia en el medio ambiente [132]

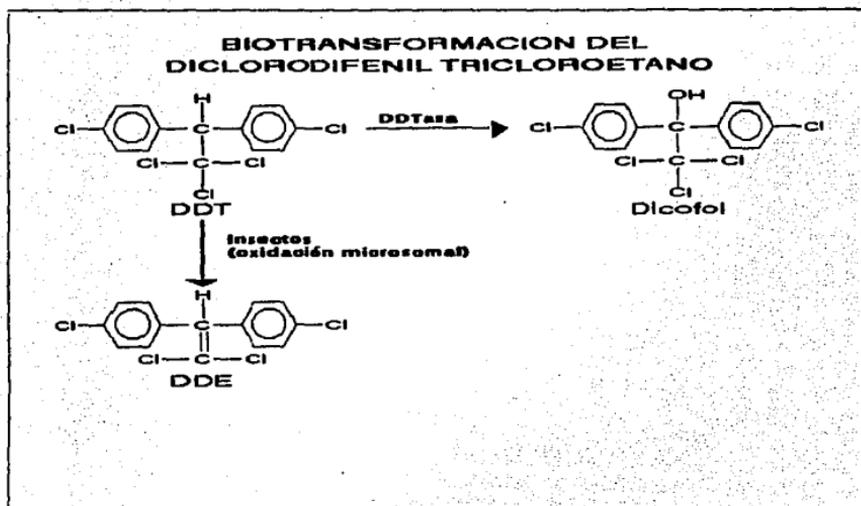
Ligeramente persistentes	Menos de cuatro semanas
Poco persistentes	Cuatro a veinte semanas
Medianamente persistentes	Veinte a cincuenta y dos semanas
Altamente persistente	Más de cincuenta y dos semanas

4.5.c. RESISTENCIA DE ALGUNAS ESPECIES DE INSECTOS.

Debido al uso indiscriminado de los insecticidas, algunas especies de insectos han desarrollado mecanismos de resistencia hacia ellos. Entre las especies más importantes están las moscas caseras, el mosquito *anopheles*, los piojos, entre otros, este fenómeno se presenta también en insectos de importancia agronómica como los de la papa, maíz, col y frutales [149]. La resistencia de estos insectos se deriva del hecho de que han desarrollado sistemas enzimáticos que les permiten ser resistentes a estas sustancias [150].

Las moscas y mosquitos pueden biotransformar al DDT mediante degradación enzimática a través de la DDTasa o DDT dehidrocolinesterasa, dando DDE que ya no es insecticida o bien puede llegar a formar otros metabolitos como el γ -hidroxi-DDT o por medio de oxidaciones microsomaes pueden biotransformarlo a dicofol (Figura No. 1)[149,150]. En México éste problema también están presentes, los casos más recientes se presentaron en Hermosillo Sonora, en la Comarca Lagunera y en el Valle del Yaqui con el picudo *Anthonomus grandis* que ataca los cultivos algodóneros, Los estudios se realizaron para estimar el nivel de tolerancia del picudo a varios insecticidas utilizados para su control, encontrándose que efectivamente presentaba resistencia a ciertos insecticidas, entre ellos están el momocrotófos, la permetrina y el malatión [6,112]

Figura No. 1 [145].



Es indispensable que los insecticidas con los cuales no se presentó tolerancia sean utilizados de manera racional ya que se corre el riesgo de generar cambios en la susceptibilidad del picudo si siguen utilizándose en forma abundante [6].

Dada la resistencia de estas plagas, de forma contraproducente, obliga al uso de cantidades mayores de insecticidas o bien lleva a aplicar insecticidas más "fuertes" todo esto con el consiguiente riesgo para los usuarios, sus familias, consumidores y para el ambiente [147].

4.5.d. BIOACUMULACIÓN.

El hecho de que los insecticidas contaminan el medio ambiente ha provocado que estos se vayan acumulando a través de la cadena alimenticia.

Para sustancias con un tiempo de vida media muy larga, una exposición inclusive a concentraciones muy bajas por un periodo suficientemente largo, lleva a una acumulación de la sustancia involucrada en el organismo expuesto a ella, esto es especialmente válido para insecticidas muy lipofílicos y resistentes a la degradación metabólica, tales como el DDT, aldrín y dieldrín.

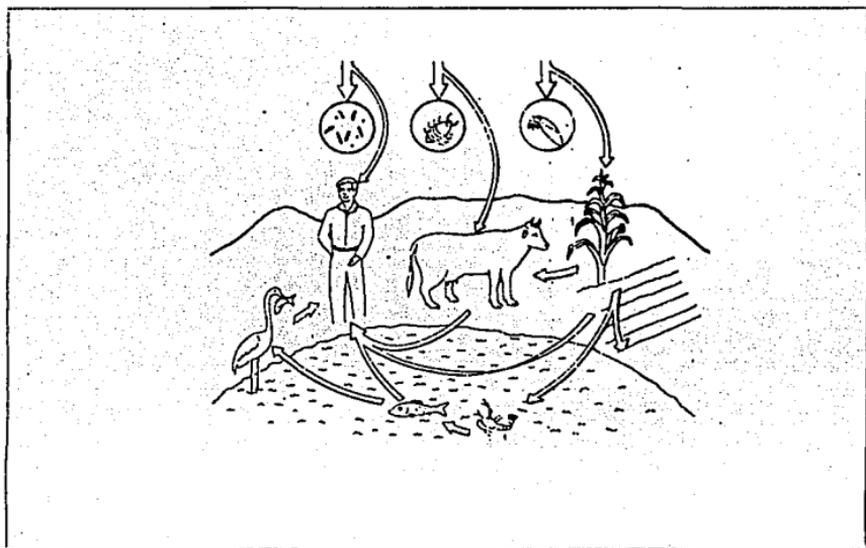
Además este tipo de acumulación que está en función del tiempo de exposición y de la velocidad de absorción, hay un segundo tipo que está en función de la velocidad de degradación de los insecticidas que son resistentes a la biodegradación y por lo tanto persistentes [7].

Por su carácter lipofílico los microorganismos acuáticos extraen a los insecticidas organoclorados del agua, los cuales constituyen el alimento del plancton formado de animales unicelulares y otros organismos de tamaños microscópicos que se encuentran en cantidades masivas en la capa superficial del agua de mar, el DDT y los bifenilos clorados del plancton se acumulan a su vez en peces pequeños, almejas, camarones que son presas de pescados mayores; diferentes tipos de aves a su vez se alimentan de pescado y una vez más tiene lugar una concentración hasta de diez veces más la que se tenía al inicio de la cadena alimenticia. Esto muestra claramente que esta bioacumulación puede llegar a ser fatal para las especies animales al final de ella (Figura No. 2 y Figura No. 3) [7,150].

Durante los años sesenta el DDT fue prohibido debido al impacto ambiental adverso, como la biomagnificación. En México, estudios realizados por diversas instituciones de investigación han demostrado la persistencia de contaminantes críticos como el DDT y sus metabolitos en altas concentraciones sobre especies marinas de importancia comercial y económica en áreas costeras del golfo de México [20,117].

Figura No. 2

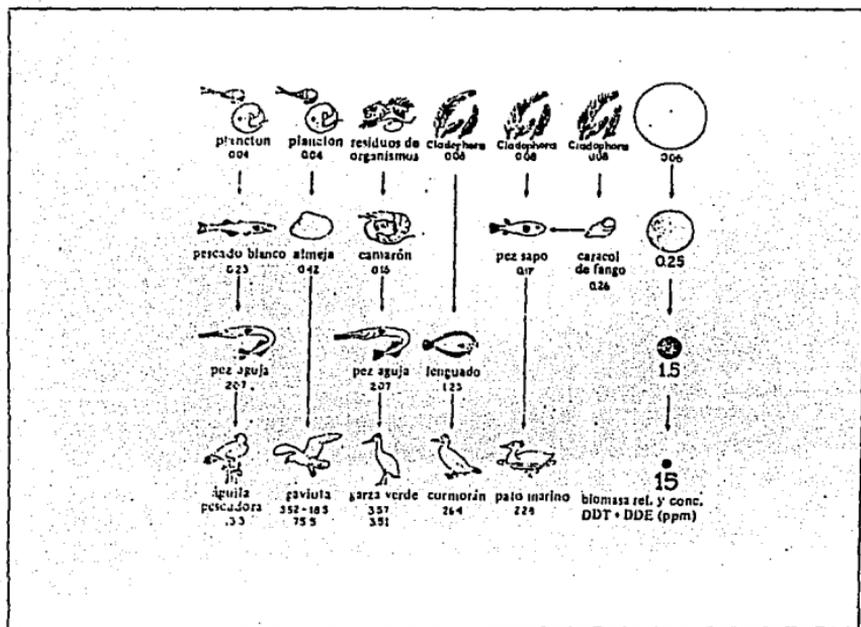
Ciclo de la cadena alimenticia.



El empleo de un toxón para destruir una especie indeseable (microbio, garrapata, hongo, etc.) acarrea la posibilidad de afectar también a la especie deseable (hombre, ganado, cosecha) a la que parasita. Otro factor de importancia es la bioacumulación a lo largo de las cadenas alimenticias

Figura No. 3

Descripción esquemática de la distribución de DDT y sus metabolitos en la biosfera.



Tanto el DDT y sus metabolitos, son solubles en lípidos y resistentes a la degradación oxidativa, lo que lleva a su acumulación a lo largo de las cadenas alimenticias. La superficie de los círculos representa la cantidad relativa de biomasa y su tono, muestra la concentración de las sustancias relacionadas.

4.6. TOXICIDAD.

4.6.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD.

Existe un amplio número de factores que contribuyen a que se produzca o modifique la intoxicación por uno o varios insecticidas cuando un individuo ha estado de alguna forma en contacto con ellos. Estos factores están relacionados con:

- a) El individuo expuesto
- b) El insecticida con el que se tuvo contacto y,
- c) Con la exposición de la que fue objeto.

a) Factores relacionados con el individuo expuesto.

Diversos hábitos como el alcohol y el cigarrillo inciden o interactúan con la acción de los insecticidas y plaguicidas en general. En la literatura se han reportado las interacciones entre el alcohol y plaguicidas, principalmente DDT y algunos casos de contaminación de tabaco con estas sustancias [87].

De igual forma, la toxicidad puede ser modificada principalmente por la susceptibilidad de cada individuo, el sexo, la edad, la nutrición y su estado patológico [132]. En base a casos reportados de intoxicaciones con insecticidas y [75,97,132] se ha observado que son más susceptibles los menores de edad, las mujeres y las personas desnutridas. Estos factores provocan que un amplio número de insecticidas lipofílicos se almacenen en el cuerpo, dado que la cantidad de grasa en el organismo depende de la edad y disposiciones hormonales. Dicha grasa puede movilizarse debido a un estado de desnutrición aguda, provocando que la intoxicación se manifieste, también es importante señalar que los infantes metabolizan de manera muy pobre algunas sustancias debido a que el funcionamiento de ciertas actividades enzimáticas y otros factores metabólicos, están influenciados por la edad del individuo [75].

b) Factores relacionados con el individuo.

La toxicidad también varía mucho con las características fisicoquímicas de estas sustancias, ya que tienen especial importancia dado que son los principales factores determinantes con respecto a la absorción y a la afinidad por sistemas biológicos específicos. Dentro de estas características la estructura química está relacionada con la actividad, al producir acciones específicas sobre el organismo e inclusive estas pueden cambiar mediante mecanismos presentes en el sistema biológico y transformar los productos iniciales haciéndolos menos o más tóxicos [7,84,94,117,132,149].

Es frecuente que los efectos tóxicos se potencien por los ingredientes de la formulación con los que se mezclan y que en ocasiones pueden ser tanto o más dañinos que los ingredientes activos, como ocurre con los solventes orgánicos queroseno, tolueno o derivados relacionados con estos, que por sí mismos son muy tóxicos [25,49,94,97]. También cuando existen mezclas de insecticidas principalmente organofosforados y organoclorados, el efecto tóxico se potencia [83,123].

c) Factores relacionados con la exposición.

Cuando un individuo está o ha estado expuesto a insecticidas, es importante tener en cuenta las características de esta exposición, es decir, del contacto entre la sustancia y la superficie externa del organismo [55]. Principalmente se debe considerar la duración de la exposición, la dosis a la que está o estuvo expuesto el individuo (relación dosis-tiempo-respuesta), cantidad y concentración del insecticida, vía de entrada y su permanencia en el organismo.

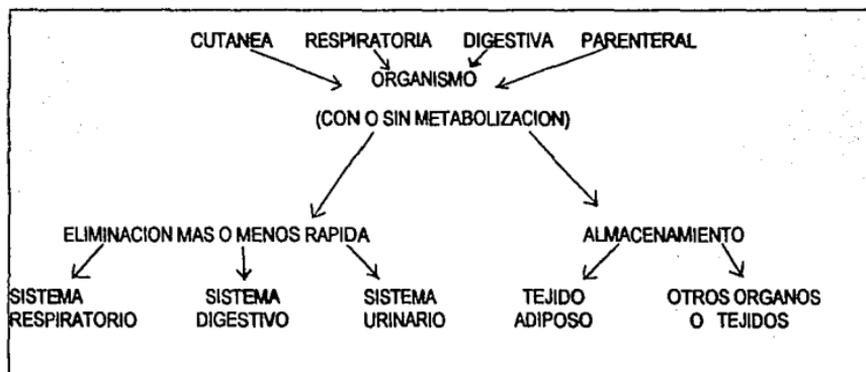
Esto es importante debido a que estos factores influyen en la toxicidad del insecticida, puesto que mientras más dure la exposición mayor será la posibilidad de que el tóxico entre al organismo, de igual forma, la severidad de la exposición se ve incrementada con las cantidades y concentraciones elevadas de estas sustancias [7,75,86].

El insecticida puede penetrar al organismo por diferentes vías, las más comunes son la cutánea, respiratoria, digestiva y las parenterales (suicidio). La ruta de entrada puede influir en el grado de toxicidad, ya que de acuerdo a ésta, la intoxicación puede producirse de forma local o sistémica, y si se va a manifestar de forma inmediata o a largo plazo, e incluso ayuda a determinar no solo la facilidad con la que va a ocurrir la absorción sino también, en algunas instancias, la velocidad con la que la sustancia se metabolizará en el organismo [12,75,152]. Puede suceder que estas sustancias entren al organismo por más de una vía, en estos casos la toxicidad se incrementará significativamente [155].

Resulta riesgoso que estas sustancias permanezcan mucho tiempo dentro del organismo, debido a que si esto sucede se aumenta la posibilidad y la extensión del daño y por ende su efecto tóxico, además de que su retención en el organismo, junto con exposiciones repetidas llevan a su acumulación y si resisten la degradación metabólica, se limita aún más su eliminación [7,116].

Figura No. 4

Vías de entrada, almacenamiento y eliminación de Insecticidas.



4.6.2. ORIGEN DE LAS INTOXICACIONES.

Existen diferentes razones o circunstancias por las que podemos resultar intoxicados con insecticidas, las principales son:

Intoxicaciones accidentales: En su mayor parte tienen un origen profesional es decir, por exposiciones ocupacionales, por tal motivo los que corren mayor riesgo de resultar intoxicados son los obreros que trabajan en la preparación de insecticidas, los que aplican estos a las plantaciones, entre los granjeros y también se conocen casos entre los pilotos que trabajan con insecticidas en fumigaciones aéreas [3,28,62,97,121].

Intoxicaciones alimenticias: Debido al consumo de vegetales tratados con insecticidas y no sometidos al necesario lavado o cuando se utilizan envases que originalmente habían contenido insecticidas, para distribuir alimentos. También los contienen como residuos, algunos animales como los pollos, pescados y ganado por ingerir alimentos tratados con esas sustancias [55,60,62,150].

Intoxicaciones casuales y negligentes: Se originan por confusiones al almacenar los insecticidas en contenedores sin identificar, por su conservación defectuosa, su manipulación imprudente, al usarlos indiscriminadamente en el campo o el hogar, aplicándolos sin ninguna precaución sabiendo con anticipación los posibles riesgos que esto pudiera ocasionar, al no guardarlos en lugares seguros y sobre todo la falta de vigilancia a los niños que resultan las víctimas más comunes de estos productos [97,139].

Intoxicaciones suicidas: Estas han aumentado a medida que el uso de los insecticidas se ha extendido y al encontrar más facilidades para disponer de ellos, por lo que no se considera un fenómeno aislado y puede seguir presentándose [62,73,82,86,152,155].

Envenenamientos criminales: Aunque no sean frecuentes, se conocen algunos casos, aprovechando la alta toxicidad de algunos insecticidas, los derivados organofosforados comerciales suelen tener propiedades organolépticas acusadas, a pesar de lo cual son pocas las cantidades necesarias para producir la muerte, y si el preparado es suficientemente concentrado, permite mezclarlo a diversos alimentos, en los que pasa inadvertido su olor y sabor [62].

4.6.3. TOXICIDAD EN EL HOMBRE.

Conforme transcurre el tiempo y debido al resurgimiento de las plagas o la existencia de nuevas especies de insectos y la resistencia de estos, ha surgido la necesidad de producir insecticidas más tóxicos y la utilización de mayores cantidades de ellos. Como consecuencia crece el riesgo de intoxicaciones en las personas que formulan, manipulan, envasan, empacan, cargan, transportan, venden y aplican los plaguicidas. Debido a esto aumenta el peligro de ingerir leche materna y alimentos contaminados aumentándose así el riesgo de enfermedades cancerígenas, hepáticas, renales, nerviosas, deformaciones genéticas, mutaciones y esterilidad [27,149,150].

Debido al amplio uso de estos compuestos, es difícil que el hombre no tenga contacto con ellos, principalmente cuando el insecticida es altamente persistente gracias a su gran estabilidad fisicoquímica provocando que con esto se eleve la posibilidad de absorción de algunas trazas de estas sustancias por tiempos prolongado, esto es de gran importancia dado que algunos compuestos que son estables a la luz, calor y humedad son también relativamente estables a los ataques enzimáticos y esto eleva la posibilidad de su almacenamiento en el cuerpo. Se debe tener presente que un compuesto no puede ser seguro solo porque se almacene poco o que otro sea peligroso solo porque se almacena más fácilmente y en mayor cantidad en el organismo [49,97].

Esto quiere decir que cada compuesto debe ser considerado de acuerdo a sus características propias tomando en cuenta, su uso así como su modo de acción. Es un hecho que todos los plaguicidas son capaces de producir daño a el hombre, si estos se utilizan de manera inadecuada. Más de la mitad de todos los casos de intoxicación por insecticidas, ocurren en niños y la mayoría de los producidos en adultos fueron debidos a graves descuidos, incluso se han presentado intoxicaciones masivas en diversos países a causa de la contaminación de alimentos durante su transporte [49,97]. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), señalan que en los países del tercer mundo, anualmente ocurren unos 375 mil casos de intoxicación aguda por plaguicidas con unos 100 mil casos fatales [116].

La toxicidad de estos compuestos en el hombre varían ampliamente aún en aquellos que pertenecen a una misma familia. Puede considerarse que los insecticidas organofosforados poseen una toxicidad aguda mayor que los organoclorados, pero debido a la restricción en el uso de algunos de estos últimos, se ha visto aumentada la aplicación de organofosforados en la agricultura y el hogar, con lo cual el riesgo de intoxicación aguda se ha incrementado [101,117].

Los tres principales grupos de insecticidas sintéticos manifiestan sintomatología y efectos tóxicos en el hombre de una forma diferente y característica, aunque en los organofosforados y carbamatos su modo de acción es similar, existen ciertas características que los distinguen. De esto se hablará con más detalle en el apartado correspondiente.

En ningún momento hay que relegar la importancia de las intoxicaciones agudas y crónicas de estas sustancias, pero requiere una mención especial el hecho de que algunos insecticidas pertenecientes a los tres grupos ya antes mencionados, se consideren carcinogénicos. La importancia de esto, estriba en que, aunque ha habido muchos avances, aún no se tiene un conocimiento completo del cáncer y su cura, por lo que hay que darle la importancia que merece. Se han realizado estudios en animales de experimentación en los que estas sustancias han desarrollado cáncer principalmente en el hígado [11,17,57]. También se ha observado un incremento en los casos de leucemia en agricultores, los cuales tienen amplio contacto con los insecticidas [16,28].

Otras manifestaciones de la toxicidad por insecticidas, pueden presentarse cuando interactúan con los fármacos, en individuos que se encuentran bajo tratamiento médico, como ocurre con el DDT, el cual puede estimular el metabolismo de los fármacos por las enzimas microsomaes hepáticas y contribuir probablemente a la aparición de reacciones farmacológicas poco habituales.

Para poder determinar si una sustancia es tóxica, hay que llevar a cabo estudios en animales de laboratorio, ensayando diferentes cantidades de la sustancia en cuestión. El método aceptado para medir la toxicidad relativa de una sustancia, es el valor de la dosis letal 50 (DL₅₀) [132].

Tal valor es un cálculo estadístico de la dosis necesaria para matar al 50% de una población muy grande de la especie bajo prueba, en condiciones establecidas y que no hayan estado en contacto con dicha sustancia anteriormente [49,132].

Los valores de la DL_{50} se expresan en miligramos de la sustancia por kilogramo de peso del animal de prueba. Estos animales pueden ser ratas, ratones, perros, pájaros o peces, pero muy raras veces se conoce información de la DL_{50} para humanos. Los valores de la DL_{50} son seriamente afectados por la edad de los animales de prueba, y dichos valores obtenidos para una especie únicamente empiezan a ser confiables después de que se hayan conducido innumerables pruebas por varios investigadores y bajo distintas condiciones. La toxicidad varía también con la vía de absorción y los valores pueden determinarse para diferentes vías de administración, siendo la vía oral, dérmica y respiratoria las de mayor importancia práctica. Otra manera de medir la toxicidad es por medio de la concentración letal 50 (CL_{50}) [132].

Al utilizar la DL_{50} hay que tener en cuenta algunas consideraciones: 1. El riesgo de un compuesto depende más de como se le usa que de su toxicidad inherente; 2. La susceptibilidad del hombre puede ser diferente de la del animal de prueba. Este valor es un dato estadístico que por sí mismo no da información sobre la dosis más pequeña que matará a una pequeña proporción de una población, aún en las especies de prueba y 4. Este valor no da información sobre posibles efectos acumulativos. A pesar de estas limitaciones, los valores de DL_{50} son útiles para hacer una comparación objetiva de la toxicidad [18].

5. INSECTICIDAS UTILIZADOS EN MEXICO.

En el ámbito de las responsabilidades, el Gobierno de la República confiere a la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, el fomento de la producción agropecuaria y forestal, dicha secretaría, se encuentra principalmente para satisfacer la demanda de alimentos de una población cada día mayor [133].

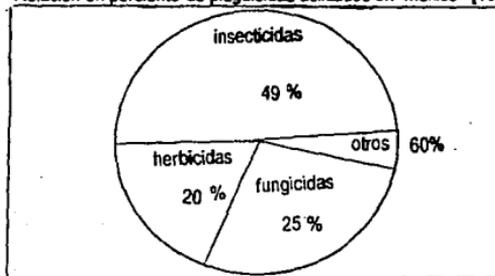
Para poder lograr esto hay diversos obstáculos por superar. Uno de ellos es el de enfrentar la presencia de plagas y enfermedades en los productos agropecuarios, para lograr esto se cuenta con los métodos para el control de plagas :cultural, legal, biológico, químico e integral, que ya fueron descritos con anterioridad. De todos ellos, en México como en otros países el control químico es extensamente utilizado debido a que constituye el recurso más eficaz del cual los productores pueden valerse, en el mínimo de tiempo [133,152].

A consecuencia de ello en México, la promulgación de La Ley de Sanidad Fitopecuaria de los Estados Unidos Mexicanos en diciembre de 1974, concedió facultades a la Secretaría de Agricultura para que, en coordinación con las de Comercio y Salubridad, dentro de sus respectivas atribuciones fije las características de los plaguicidas y de las sustancias coadyuvantes, así como etiquetas, envases y equipo. Es la Dirección General de Sanidad Vegetal, a través del departamento de plaguicidas, la dependencia que establece, de acuerdo con la ley, los registros que deben cumplirse en las etiquetas de los plaguicidas agrícolas para obtener el certificado de aceptación para ser comercializados [2,42,43,44].

A partir de ese año (1974), la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos ha editado, el manual de plaguicidas de acuerdo con la Ley de Sanidad Fitopecuaria de Los Estados Unidos Mexicanos, cuyo documento es un instrumento de trabajo, que tiene como propósito orientar las decisiones de los técnicos del sector agropecuario en su labor de asistencia y apoyo a los productores. De acuerdo a éstas secretarías, todos los plaguicidas incluidos en dicho manual han sido seleccionados a través de una exhaustiva investigación, experimentación y desarrollo, para primeramente, probar el grado de efectividad de ellos, y a su vez, que su empleo tenga el mínimo riesgo de contaminación al medio ambiente, para la salud de los usuarios y los consumidores de productos agropecuarios [42,43,44,133].

La industria nacional está constituida por cerca de 25 empresas, principalmente multinacionales, la dependencia del exterior se explica por los cuantiosos recursos que se necesitan para la investigación, medidas de seguridad, control de toxicidad y avanzada tecnología para la elaboración de nuevos productos. De igual forma la dependencia de ingredientes activos importados es alta, de 41 que se utilizan sólo 13 son de fabricación nacional [10]. Cabe destacar que de todos los plaguicidas, con los que se cuentan para el control de plagas, los que se consumen y utilizan más en México son los insecticidas (1990). (fig. 5), y se estima que cerca del 65% del consumo nacional, se aplica en los cultivos de algodón, maíz, sorgo, soya, caña de azúcar, arroz, hortalizas y pastos [10,41].

Fig. No. 5
Relación en por ciento de plaguicidas utilizados en México [10].



En México el uso de los insecticidas en su mayor parte está destinado al campo, son pocas las fumigaciones caseras con ellos, el uso de las presentaciones comerciales, generalmente utilizadas en el hogar, son en aerosol y cuyos contenedores no tienen grandes volúmenes de insecticidas, pero esto no quiere decir que su uso no ocasione riesgos a la salud, dado que si no se tiene el conocimiento adecuado de sus usos y manejo, en lugar de obtener beneficios, pondríamos en peligro nuestra salud.

5.1. INGREDIENTES PERMITIDOS.

En México, debido a la actitud de muchas compañías, al desconocimiento total del modo de acción, actividad tóxica y persistencia en el ambiente, y por la gran publicidad en contra de los plaguicidas, se les considera

culpables del deterioro de la salud humana y de la contaminación ambiental. La gran cantidad de falsos ingredientes activos aprobados en México al igual que los productos que los acompañan en las formulaciones, provocan desconfianza en las personas que hacen uso de ellos. Buscando una solución a esto, el Diario Oficial de la Federación, el 19 de agosto de 1991 presentó una lista de los 250 ingredientes activos, los cuales han sido adecuadamente estudiados y por lo tanto su uso se les considera permitido en la República Mexicana. Esta lista fue publicada con la finalidad de familiarizar a los usuarios con los nombres que frecuentemente son confundidos con las presentaciones comerciales en diversas poblaciones. La relación de éstos plaguicidas comprenden 95 insecticidas, 72 herbicidas, 60 fungicidas, 11 rodenticidas, 7 fumigantes, 4 nematocidas y un moluscicida [41,152].

Entre los 95 insecticidas, están incluidos los ingredientes activos sintéticos carbamatos, organofosforados, organoclorados, así como sustancias de origen natural, mineral y un microorganismo.

5.1.1. CARBAMATOS.

En el decenio de 1950 se sintetizó una serie de carbamatos heterocíclicos, aromáticos y naftílicos advirtiéndose que tenían un alto grado de toxicidad selectiva contra insectos, siendo además inhibidores reversibles de la colinesterasa [49,67,117].

Estos insecticidas se utilizan principalmente en la agricultura, para el control de insectos de cuerpo blando. Dentro de este mismo grupo de insecticidas existen toxicidades que varían ampliamente, se encuentran disponibles fórmulas que contienen desde menos de 1% hasta más de 95% del material puro [48].

Poco a poco el uso de los insecticidas carbamatos se ha incrementado notablemente, inclusive sobre los organofosforados considerados poco persistentes en el medio ambiente, esto es debido a que los carbamatos comparados con los insecticidas organofosforados, son más seguros [68,153]. A continuación se proporciona la tabla con la lista de los ingredientes activos carbamatos cuyo uso es permitido en México y que fueron dados a conocer en el Diario Oficial de la Federación [41,152].

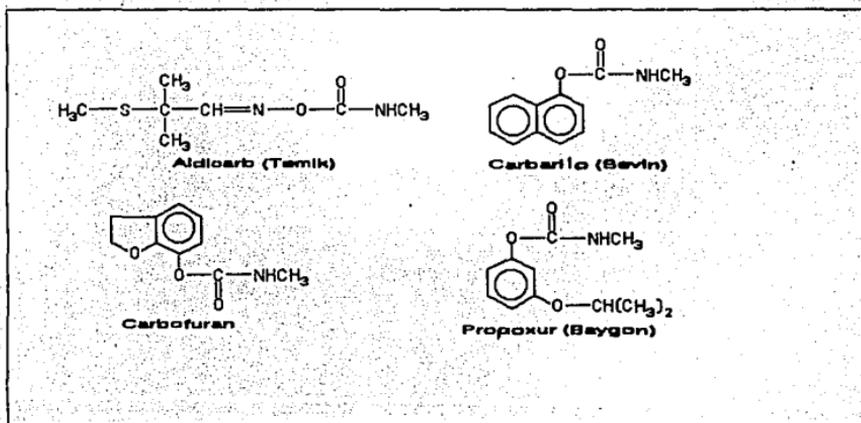
Tabla No. 6

Ingredientes activos de insecticidas carbamatos de uso permitido en México [152].

Aldicab
Carbarilo
Carbofurán
Metomilo
Oxamil
Pirimicarb
Propoxur
Thiodicarb

Figura No. 6

Estructura de algunos insecticidas carbamatos.



5.1.1.1, TOXICOLOGIA.

El grado de toxicidad varía aún dentro del mismo grupo de carbamatos, está documentado que causan intoxicaciones agudas en el hombre y comparten el mismo mecanismo de acción con los insecticidas organofosforados, debido a que ambos inhiben a la acetilcolinesterasa (ACE) [4,38,68,153].

La toxicidad de los insecticidas carbamatos, como en los demás insecticidas, está ampliamente influenciada por el vehículo que los acompaña en la formulación y de la ruta de exposición [68,74].

5.1.1.1.1, TOXOCINETICA.

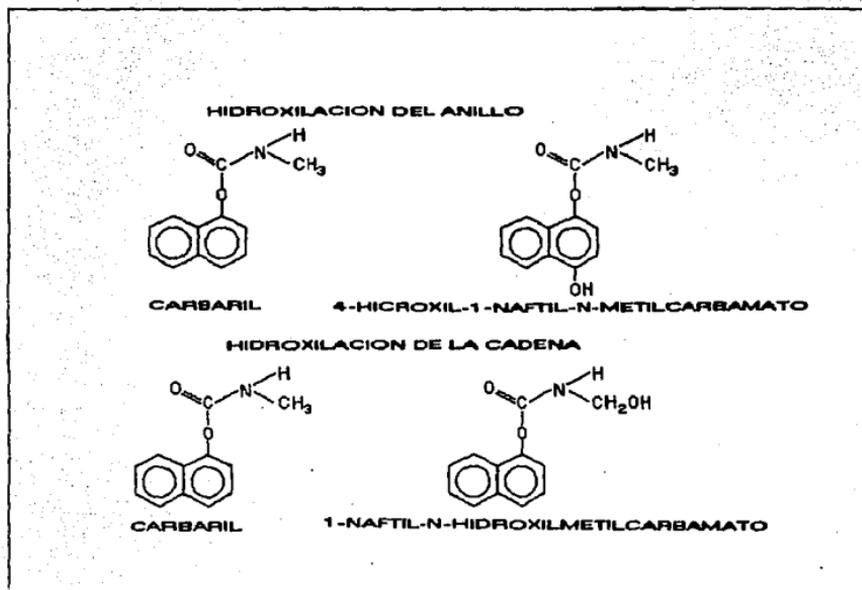
En el hombre la absorción puede ocurrir por inhalación, ingestión o por exposición cutánea. Debido a su elevada liposolubilidad y al solvente que los acompaña, su absorción y distribución en el organismo ocurre muy rápido [153,74]. Por su alta lipofiliadad, se distribuyen rápidamente en el cerebro y órganos ricos en lípidos. [74].

La absorción por el tracto respiratorio depende de la presión de vapor del insecticida y el tamaño de partícula, en los casos de intoxicación por ingestión, esta ocurre por accidente, intentos de suicidio o por ingerir alimentos contaminados con estos insecticidas [4,68,74], y debido a que el metabolismo de estos insecticidas generalmente se lleva a cabo rápidamente, su absorción es breve [153].

La mayoría de estos insecticidas sufren hidroxilación, hidrólisis o conjugación en el hígado (enzimática o espontánea) produciendo una amina, bióxido de carbono y alcohol, oximas o fenol, el mecanismo difiere entre los compuestos metílicos o dimetílicos [74]; para ejemplificar esto, tenemos al carbanil, el cual puede ser hidrolizado por esterasas, aunque se ha visto que la mejor ruta de metabolismo en el hombre, es a través de la hidroxilación del anillo o por medio de una *n*-metil-hidroxilación por la combinación, de las oxidasas presentes en el hígado (fig. No 7) [74,153].

Las enzimas responsables del metabolismo de estos insecticidas, incluyen esterasas localizadas en la sangre y órganos como el cerebro, hígado, riñones y enzimas monooxigenadas, localizadas predominantemente en el hígado, aunque el mecanismo de acción que involucra a estas últimas enzimas no está claramente definido [153].

Fig. No. 7
Metabolismo del carbaril [153].



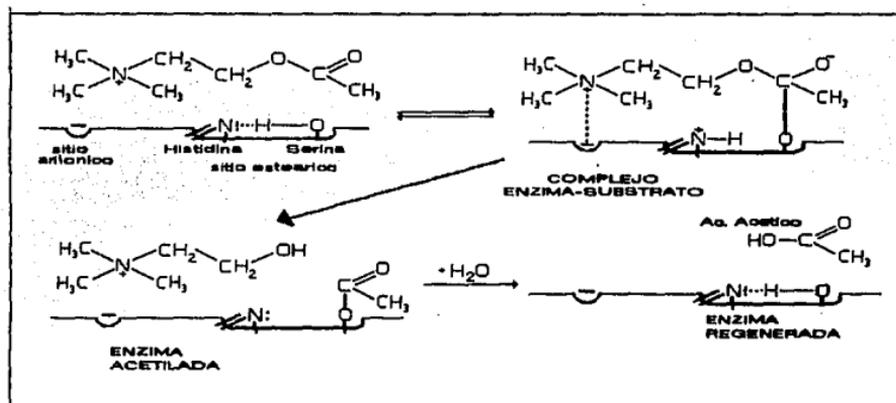
No hay evidencias de que exista bioacumulación de carbamatos, pero un estudio realizado por Ward, sugiere que la actividad de los sistemas enzimáticos involucrados en el metabolismo de estos compuestos, pueden ser inhibidos por algunas drogas como la cimetidina, la cual al inhibir el metabolismo contribuye a que los insecticidas como el carbaril, se acumulen en el organismo e incrementen la severidad de la intoxicación [153], después de ocurrida la metabolización con la transformación de estos insecticidas a compuestos hidrosolubles, son excretados fácilmente por orina, leche, heces y por vía respiratoria [74,96,100].

5.1.1.1.2. MECANISMO DE ACCION.

El principal sitio de acción de los insecticidas carbamatos es sobre el sistema nervioso, actúan inhibiendo de forma reversible a la acetilcolinesterasa (ACE) en las hendiduras sinápticas [3,4,38,153], esta inhibición se lleva a cabo por la carbamitación sobre la ACE [4].

En la función normal del sistema nervioso, la irrupción del neurotransmisor acetilcolina (AC) al ser liberada de una terminal nerviosa, difunde a través de la hendidura sináptica y transmite un impulso nervioso a un receptor colinérgico específico, la señal de despolarización producida por la AC, que ocasiona la propagación del impulso a lo largo de las células, termina cuando es hidrolizada a colina y ácido acético por medio de la ACE (Fig. No 8) [67,74,104].

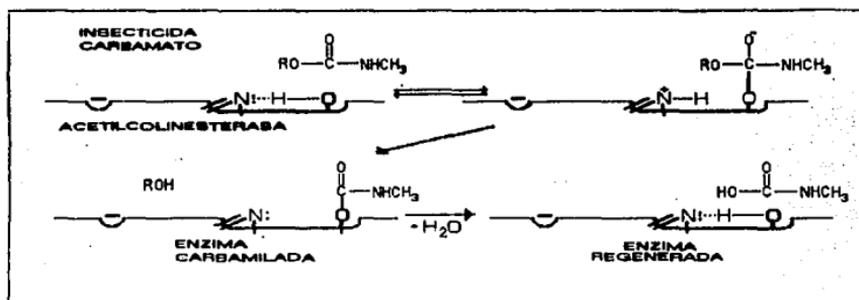
Figura No. 8
Etapas de la acetilcolina (AC) [67].



La ACE tiene dos sitios activos, uno iónico y otro catiónico o esteroico, inicialmente el sitio aniónico atrae a el nitrógeno cuaternario de la AC cargado positivamente, este enlace se consolida por fuerzas hidrófobas. El sitio esteroico actúa con el átomo de carbono electrófilico de la AC formándose un enlace covalente con la aparición de un producto intermedio de enzima acetilada y la liberación de colina. En el paso siguiente el átomo de carbono electrófilico del radical acetilo experimenta un ataque nucleófilo por el átomo de oxígeno electronegativo de una molécula de agua, así el complejo acetilo-enzima experimenta hidrólisis y los productos son enzimas regeneradas y ácido acético [56,67,78].

El mecanismo de acción de los insecticidas carbamatos es el siguiente, en el primer paso el insecticida carbamato se une a el sitio activo de la enzima y es hidrolizado, produciendo un radical libre y la enzima carbamilada, en el segundo paso el enlace covalente carbamil-enzima es destruido mediante adición de agua (fig. No. 9), en este punto el enlace covalente de la enzima carbamilada es considerablemente más resistente a la hidratación y por lo tanto, tiene una duración mayor (30 minutos a 6 hrs.) en relación a el realizado con la acetilcolina (2 a 10 min.) [4,78].

Figura No. 9
Mecanismo de acción de los insecticidas carbamatos [4].



Debido a que el enlace covalente entre la enzima y el grupo éster del insecticida no es muy fuerte, este mecanismo es reversible, lo cual ha sido comprobado por medio de estudios en animales de laboratorio y por los casos de intoxicación sucedidos a personas expuestas, en los cuales a pesar de la exposición a dosis repetidas, no hay evidencias de toxicidad acumulativa, y la recuperación es completa después de que la exposición ha cesado, en animales dicha recuperación se alcanza en minutos, y en las personas después de 3 a 5 horas [4,97]

El grado de inhibición en la función de la ACE es dependiente de la dosis aunque no de forma lineal [97,153], estudios han demostrado que a dosis de 0.1, 0.5 y 1.0 mg/Kg. no han mostrado síntomas en voluntarios [153], y la vida media de este efecto también está determinada por la estabilidad del complejo inhibidor-enzima y no tanto por su metabolismo o excreción [78].

Debido a que el sitio activo de la ACE está ocupado por el grupo éster del insecticida carbamato, la AC no puede ser hidrolizada, provoca la acumulación de la primera en uniones neuroefectoras colinérgicas, uniones neuromusculares de los músculos esqueléticos y en los ganglios autónomos [4,68], produciendo con esto estimulaciones de las fibras colinérgicas en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP) [67], estas estimulaciones producen los llamados efectos muscarínicos y nicotínicos, cuyos efectos generales resultantes son los siguientes:

1. Potenciación de la actividad parasimpática posganglionar. Estructuras afectadas: pupilas (mióticas), músculo intestinal (estimulado), glándulas salivales y sudoríparas (estimuladas), musculatura bronquial (contraída), vejiga urinaria (contraída), nodo sinusal del corazón (desacelerado) y nodo auriculoventricular (bloqueado).
2. Despolarización persistente del músculo esquelético, lo cual trae como resultado fasciculaciones iniciales seguidas de bloqueo neuromuscular y parálisis.
3. Estimulación inicial de las células del SNC seguida por depresión de las mismas, dando por resultado la inhibición del centro inspiratorio (depresión de la descarga frenética) y convulsiones de origen central.
4. Estimulación o bloqueo ganglionar de intensidad variable, con aumento o descenso de la presión arterial y dilatación o constricción pupilar.

5.1.1.1.3. EFECTOS TOXICOS.

De los insecticidas bloqueadores de la ACE, los carbamatos presentan síntomas menos severos que los insecticidas organofosforados [96], lo cual puede deberse a la reversibilidad en la inhibición de la ACE, además en ocasiones, las dosis para producir un efecto letal son mucho mayores en comparación a las dosis requeridas con los organofosforados [68,153].

Los signos y síntomas en intoxicaciones agudas y crónicas después de la inhalación, absorción cutánea e ingestión, se presentan durante los primeros 15 a 60 minutos y después de 2 a 8 horas alcanzan su máxima intensidad [4,47,97].

A. INTOXICACION AGUDA.

Los síntomas por inhalación, absorción cutánea e ingestión son los siguientes [3,4,97]:

LIGEROS: Dolor de cabeza, mareos, fatiga, dermatitis, reacciones dérmicas alérgicas, visión borrosa, disnea.

MODERADOS: Náuseas, salivación, lagrimeo, calambres abdominales, vómito, fasciculación muscular, pulso lento, sudación, dolor de garganta y pesadez en el pecho.

SEVEROS: Diarrea, jadeo, dificultad en la respiración, parálisis de extremidades y convulsiones.

B. INTOXICACIÓN CRÓNICA.

La inhibición de la ACE puede persistir hasta 6 semanas después de la exposición, aunque el aumento en el tiempo que se necesita para llegar a los niveles normales de ACE (en sangre: 3.0 a 5.0 UI/ml; suero: 2.5 a 7.1 UI/ml), está influenciado por la presencia de solventes que acompañan al insecticida y que podrían seguir distribuyéndolos en el cuerpo.

C. OTROS EFECTOS.

No se han encontrado cambios anatómicos en intoxicaciones agudas. Los hallazgos usuales postmortem son edema pulmonar y dilatación capilar, así como hiperemia de los pulmones, cerebro y otros órganos [47,48].

Se han reportado estudios con algunos carbamatos, los cuales han mostrado que presentan mutagenicidad débil. El carbaril y el carbofural, producen una mutagenicidad débil en *S. typhimurum*; de igual forma, se ha reportado que el carbaril causa aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de roedores, el mismo fenómeno se presenta en células de mamíferos con carbaril y aldicarb [74]. Para el carbaril también se han reportado estudios en los cuales se le atribuye que es capaz de provocar alteraciones de algunas enzimas microsomales del hígado, posibles neurotoxicidades subcrónicas después de un largo período de exposición, y también se ha visto que provoca cambios en la función inmunológica *in vitro* de linfocitos granulares [96]

Los derivados N-nitrosos de insecticidas como el carbaril, carbofurano, baygon y aldicarb, entre otros, son conocidos como carcinógenos, según ha sido comprobado en algunas especies de animales de laboratorio [121].

5.1.1.2. TERAPIA ANTIDOTAL

Debe procederse lo más pronto posible, como en cualquier caso de intoxicación. Cuando se apliquen los antidotos, debe de tenerse la seguridad de que agente tóxico se trata, puesto que los síntomas en intoxicaciones por carbamatos y organofosforados son muy similares, pero algunos antidotos efectivos para unos, resultan

Inefectivos o contraindicados para los otros, como ocurre con las oximas, las cuales, en estos casos son inefectivas y en ocasiones aumentan la severidad de los síntomas [68,74].

INTOXICACION AGUDA.

1. MEDIDAS DE URGENCIA. [3,47,48].

- A. Ventilación.** Retirar del lugar de exposición a un lugar adecuadamente ventilado.
- B. Dar respiración artificial y oxígeno:** Las convulsiones y dificultad respiratoria se tratan con la respiración boca a boca; cuando hay equipo disponible, la ventilación puede ser llevada cabo aplicando compresión intermitente a una bolsa de respiración conectada a una mascarilla ajustada, semejante a las que se utilizan en anestesia, el aire u oxígeno debe ser administrado en forma continua, también se puede utilizar un reanimador, respirador de fuelle o una mascarilla con regulador de flujo, todo este equipo debe tener adaptada una válvula de seguridad que limite a 20 mmHg la máxima presión desarrollada, se debe estar preparado para mantener la respiración artificial por muchas horas, el paciente debe ser vigilado en forma constante para que la respiración artificial pueda ser suministrada cuando sea necesario.
- C. Lavado de la piel.** Antes de que los síntomas aparezcan o después de que hayan sido controlados con atropina, hay que lavar la piel expuesta al insecticida con abundante agua y jabón, el personal que esté prestando el auxilio, debe utilizar guantes para evitar contaminarse.
- D. Lavado gástrico.** Si los síntomas no han aparecido, hay que extraer el insecticida ingerido por medio de un lavado gástrico con agua corriente o por medio de emesis inducida con jarabe de ipecacuana (ver apéndice).
- E. Catarsis.** Después del vómito o lavado gástrico, continuar la eliminación de la sustancia ingerida administrando 30 gramos de sulfato de sodio en 250 ml de agua.
- F. Administrar atropina.** Puede administrarse inmediatamente siempre y cuando se tenga la seguridad de que se trata de una intoxicación por inhibidores de la colinesterasa.

2. MEDIDAS GENERALES.

Las secreciones pulmonares se eliminan por drenaje postural o por succión mediante catéter. Debe evitarse la administración de morfina, aminofilina, barbitúricos, fenotiacinas y otros depresores respiratorios, hay que tratar las convulsiones (ver cuadro A-1 del apéndice).

INTOXICACION CRONICA.

En personas que sufrieron una disminución en los niveles de acetilcolinesterasa por intoxicación con carbamatos, es necesario evitar más exposiciones a estos, hasta que la ACE llegue a sus valores normales [47,48,97].

3. ANTIDOTOS.

A. Atropina.

El antídoto utilizado para la intoxicación con insecticidas carbamatos es el sulfato de atropina, esta se utiliza para revertir los efectos muscarínicos producidos (hipersecreciones) [4,68]. Antes de que se manifieste la sintomatología hay que administrar sulfato de atropina de 1 a 2 mg vía I.M. y repetir la dosis cada 3 a 8 minutos hasta que aparezcan signos de atropinización (cara ruborosa, boca seca, pupilas muy dilatadas, pulso rápido), repetir 2 mg de atropina frecuentemente para mantener signos marcados de atropinización, la interrupción de la terapéutica con atropina puede ser seguida de edema pulmonar mortal o insuficiencia respiratoria [3,47,48]

B. Clorhidrato de nemantina.

Recientes estudios en ratas han mostrado que el pre tratamiento con 18 mg/Kg. de clorhidrato de nemantina (1,3-dimetil-5-aminoadamantano, MEM) tiene una alta efectividad para disminuir los temblores, fasciculaciones y convulsiones, por lo que al administrarse conjuntamente con sulfato de atropina (16 mg/Kg.), la cual actúa de manera muy efectiva para revertir o disminuir los efectos muscarínicos, proveen una completa protección frente a intoxicaciones agudas y subagudas producidas por aldícarb [68].

4. MECANISMO DE ACCION DEL SULFATO DE ATROPINA Y NEMANTINA.

Según Gupta [68], la efectividad en la combinación de sulfato de atropina y la nemantina, es debida a la protección de la ACE o por contribuir a su rápida reactivación, por actuar directamente sobre la hiperexcitabilidad neural al bloquear la transmisión nerviosa muscular y por la acción colinérgica muscarínica del sulfato de atropina.

La nemantina sola o en combinación con el sulfato de atropina, no tiene efectos sobre la ACE, pero atenúa significativamente el efecto inhibitorio del aldicarb, parece que la nemantina evita la interacción del aldicarb con la ACE o la reactiva, de esta forma la acumulación de la acetilcolina no continúa. Es probable que la nemantina carezca de efectos directos sobre los receptores muscarínicos y solo actúe bloqueando los efectos nicotínicos, dicho bloqueo podría ser atribuido a que la nemantina evita la interacción completa de los receptores nicotínicos con el sitio receptor de la ACE, produciendo así un bloqueo neuromuscular reversible. Además de la protección de la ACE, la nemantina también provee protección de la carboxilesterasa la cual facilita la bioeliminación del aldicarb y carbofurano. Debido a que estos estudios se ha llevado a cabo en animales de laboratorio utilizando solo unos cuantos insecticidas carbamatos [68], se hacen necesarios estudios más exhaustivos a este respecto.

En cuanto a la atropina, ésta bloquea las acciones de insecticidas bloqueadores de la colinesterasa en las células efectoras autónomas y en los sitios corticales y subcorticales del SNC donde los receptores son en gran medida de tipo muscarínico, también bloquea la acción de la mayoría de los carbamatos y organofosforados en los ganglios autónomos en los cuales actúan de modo predominante o exclusivo los receptores muscarínicos de las células ganglionares más que los receptores nicotínicos implicados en la transmisión sináptica ganglionar [67].

5.1.2. ORGANOCOLORADOS.

El uso de insecticidas organoclorados se inició en nuestro país en 1946 con la aplicación del DDT. Para darnos cuenta del uso de estos químicos, tan solo en La Comarca Lagunera, México de 1948 a 1963 se llegaron a aplicar 22 mil toneladas de este insecticida. Posteriormente en los años setentas se comenzó la aplicación de otros organoclorados como el aldrín, dieldrín, lindano, clordano y toxafeno [60].

Las fórmulas de insecticidas comerciales consisten ya sea, en los insecticidas en su forma técnicamente pura o mezclas secas de uno o varios insecticidas en disolventes orgánicos [47]. A continuación en la tabla No. 7 se presentan los ingredientes activos de los insecticidas organoclorados de uso permitido en nuestro país.

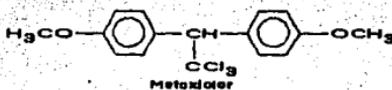
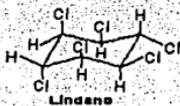
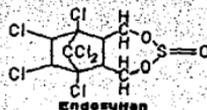
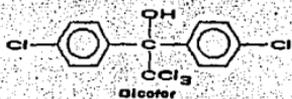
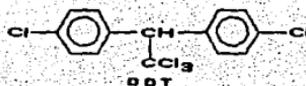
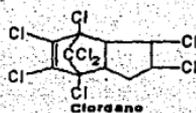
Tabla No 7

Ingredientes activos de insecticidas organoclorados permitidos en México [152].

BHC (Hexacloruro de Benceno)
Clordano
DDT
Dicofol
Dienoclor
Endosulfán
Lindano
Metoxiclor

Fig. No. 10

Estructura de algunos Insecticidas Organoclorados



Son los insecticidas sintéticos más antiguos, se consideran valiosos por su acción residual, pero tienen la gran desventaja de su prolongado almacenamiento en los mamíferos, repercutiendo esto en la cadena alimenticia, asociándoseles así a problemas ambientales por su uso. Generalmente son poco solubles en agua y muy solubles en grasas, por lo que se acumulan en depósitos grasos del cuerpo, exhiben un amplio rango de toxicidad y producen efectos crónicos, muestran la propiedad de formar tumores o inducir cáncer en animales de experimentación. El insecticida más representativo e importante de este grupo es el DDT, considerándosele uno de los más tóxicos dentro de su grupo [48,49,117].

5.1.2.1. TOXICOLOGIA.

La toxicología es la disciplina que se ocupa del estudio de los efectos tóxicos de las sustancias en los organismos. En forma general a estos insecticidas se les consideran menos tóxicos en comparación con los organofosforados, pero pueden tener gran potencia para producir toxicidades crónicas [117].

Como ya se mencionó las toxicidades son variables dentro del grupo. El hexacloruro de benceno (BHC), tiene aproximadamente la misma toxicidad que el DDT, aunque el isómero gamma del BHC o lindano ha producido muertes a pesar de no encontrarse disuelto en ningún solvente al cual podría considerársele como responsable. El clordano se considera ligeramente menos tóxico que el DDT. Según lo han mostrado estudios en animales de laboratorio, no obstante existen reportes en personas los cuales indican que este compuesto resulta más peligroso [49].

5.1.2.1.1. TOXOCINETICA.

Todos estos insecticidas pueden ser absorbidos a través de la piel, por vía respiratoria y por el tracto gastrointestinal [74,100]. En general puede decirse que la absorción de estos compuestos se ve incrementada por los solventes orgánicos o por sustancias oleosas como grasas vegetales o animales que pudieran acompañarlos [57,119,155].

La absorción dérmica varía ampliamente para los diferentes compuestos, por ejemplo el lindano se absorbe bien por la piel, mientras que el metoxiclor y el DDT, se absorben muy pobremente, incluso el metoxiclor se absorbe muy poco por cualquier vía. La penetración dermal de estos insecticidas involucra no solo el solvente que los acompaña también deben considerarse el estado y la superficie de la piel expuesta y entre otros factores las condiciones climáticas, ya que en climas tropicales la absorción es más fácil y rápida [74,92,100,116,123].

Debido a su presión relativamente baja, los insecticidas organoclorados en aerosoles sólidos o líquidos llegan a niveles en el aire arriba de los límites permitidos por esto pueden ser absorbidos hasta los pulmones cuando alcanzan el epitelio respiratorio y si tienen el tamaño de partícula apropiado [74,92].

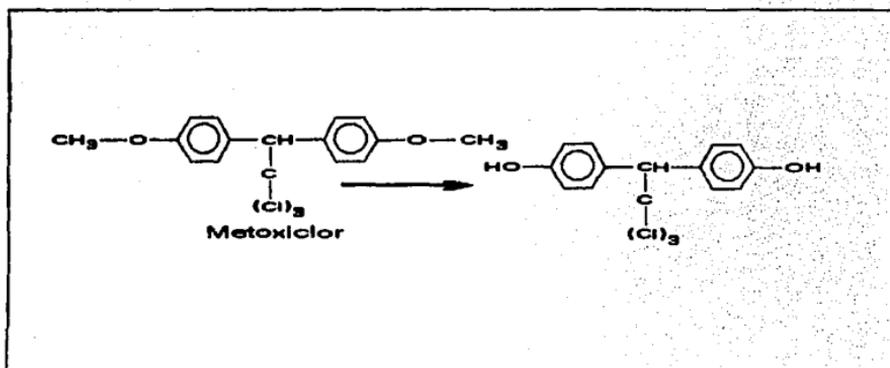
Después de una o repetidas dosis casi todos estos químicos alcanzan sus mayores concentraciones en tejido adiposo y en menor grado en otros, la acumulación en orden de importancia es en grasa corporal, hígado, riñón, cerebro, gónadas y sangre [149].

Aunque el almacenamiento de estas sustancias es determinante, el factor de mayor importancia es la proporción del metabolismo y excreción de estas sustancias. La mayoría de los insecticidas son metabolizados lentamente [74,149]. El metabolismo de estas sustancias se lleva a cabo por medio de inducciones enzimáticas. La acción inductora involucra diversos sistemas enzimáticos [7,55].

Como ejemplos tenemos a las oxidasas las cuales ayudan a biotransformar compuestos a formas más solubles para facilitar su eliminación como ocurre con el metoxiclor, el cual es rápidamente metabolizado por o-demetilación sufriendo subsecuentemente conjugación transformándose finalmente a bifenol [117,149,150]. Figura No. 11 [20].

Figura No. 11

Biotransformación del metoxiclor [20].



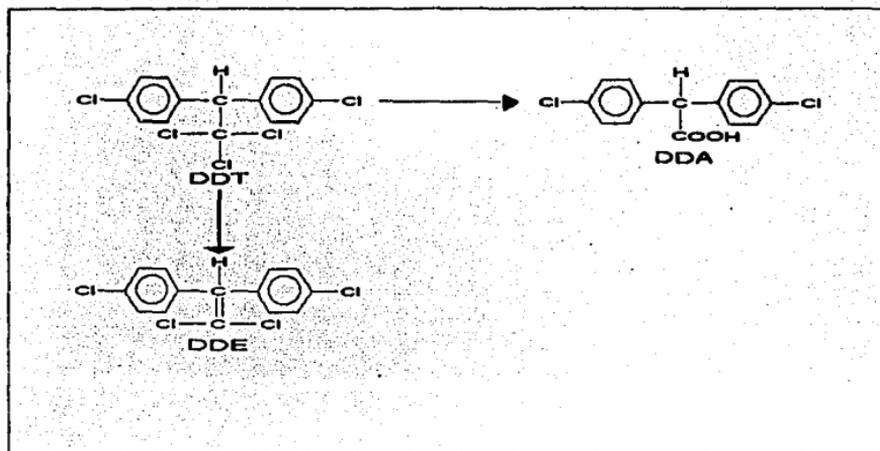
El DDT es un inductor de la actividad microsomal del hígado, por dehidroclorinación pasa a DDE, el cual parece inducir la actividad del citocromo P_{450} .

En común con otros xenobióticos lipofílicos, los insecticidas organoclorados pueden ser metabolizados por la actividad enzimática microsomal mediante el citocromo P_{450} a derivados hidroxilicos como es el caso del DDT y lindano, al sufrir dehidroclorinación (Figura No. 12).

Otras rutas de metabolismo involucran conjugación con glutatión para dar mercapturatos, los cuales son lentamente excretados en la orina o la producción de glucurónidos, como el caso del alcohol formado por reducción de la clordecona [49,55,74,100].

Figura No. 12 [49]

Metabolismo del DDT.



Los insecticidas organoclorados que no sufren una metabolización, usualmente se excretan en la bilis o posiblemente a través de la pared intestinal, ambas rutas se manifiestan finalmente en excreción fecal. De acuerdo con la literatura, esta vía es la más común para estas sustancias, aunque los metabolitos de algunos insecticidas organoclorados pueden también ser excretados en la orina (DDE y DDA metabolitos del DDT) [49,74].

El lindano es el más fácilmente excretado [48,49] esta excreción ocurre en unos cuantos días, siendo el mismo caso para el metoxiclor, clordano y toxafeno. El dieldrín, aldrín, endrín y heptaclor se excretan en semanas o meses, y el DDT, mirex y el isómero beta del BHC en un año o más [100]. Se ha encontrado que otra ruta

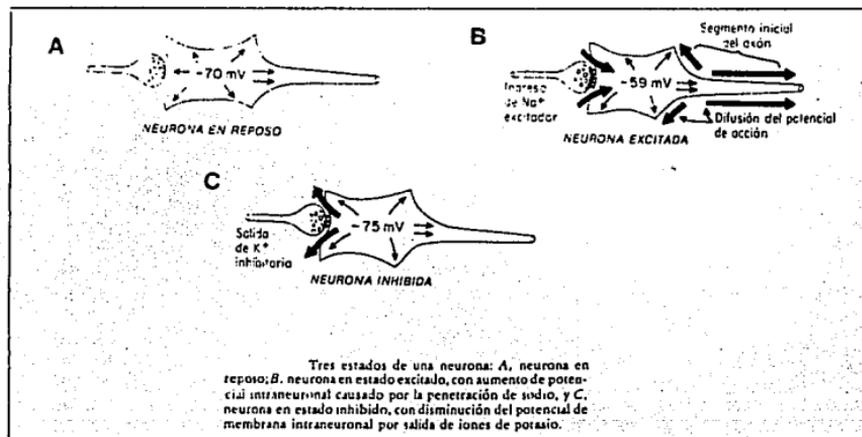
importante de excreción es por medio de la leche materna. Los insecticidas más comúnmente encontrados son: DDT, lindano, clordano y DDE, pero esto no quiere decir que sean los únicos, hay que considerar que existen dificultades para realizar el análisis de algunos de estos insecticidas como también la presencia de otros compuestos en las muestras que pueden enmascararlos [55,100].

5.1.2.1.2. MECANISMO DE ACCION.

La acción tóxica principal de estas sustancias, tanto en el hombre como en los insectos, es la neurotoxicidad, los trabajos realizados para elucidar el mecanismo de estos compuestos se han llevado a cabo desde hace mucho tiempo atrás. Existen algunos cuyas propuestas se han mantenido hasta el momento; la principal, consiste en que la acción neurotóxica de estos insecticidas organoclorados es el resultado de un cambio en la permeabilidad de la membrana que altera el flujo de iones sodio (Na^+) y potasio (K^+) a través de la membrana, de acuerdo a los diferentes estudios, aparentemente el canal de sodio parece ser el primer sitio de acción (Fig. No. 13)[70,72,80].

Figura No. 13

Flujo de iones sodio y potasio a través de la membrana celular

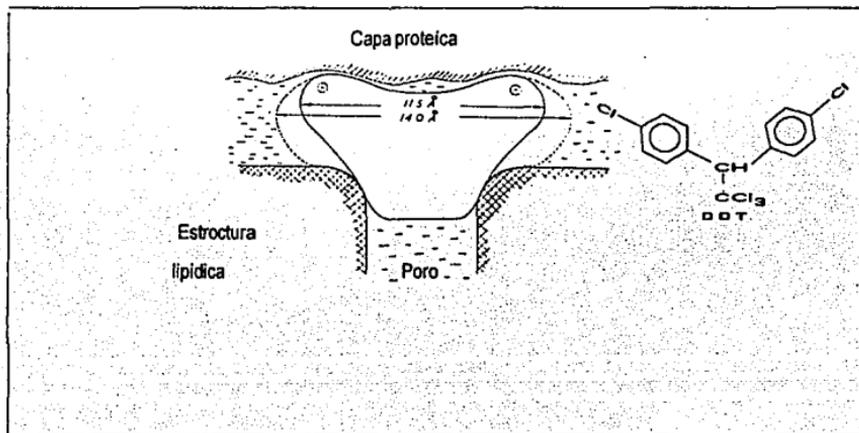


Debido a que el DDT se considera el insecticida organoclorado más representativo de este grupo, por su elevada toxicidad y a los problemas ecológicos que se le asocian, ha sido el principal blanco para estos estudios. Las acciones neurológicas propiciadas por el DDT y sus análogos, parecen deberse particularmente a la acción de estos sobre el axón, debido a que es afectado por el prolongado flujo de iones sodio cuando estos insecticidas mantienen el canal de este ion abierto por tiempos prolongados [74].

Para explicar esto, Holan (1969) propone un modelo el cual se basa en la formación de un complejo entre el DDT y las proteínas del tejido nervioso, propone la conformación tridimensional del DDT, en la cual los anillos fenílicos se superponen en la capa proteica formando un complejo molecular con esta, mientras que el grupo clorofórmico interactúa con el canal de sodio, esto mantiene el poro abierto facilitando el flujo de iones sodio (Fig. No.14), esta prolongación en la actividad de sodio puede resultar en múltiples descargas en axones de las terminales nerviosas, por la liberación de grandes cantidades de este neurotransmisor [76,84,75].

Figura No. 14 [76].

Modelo propuesto por Holan (1969), para explicar el mecanismo de acción de los insecticidas organoclorados



Esquemización de la superposición del insecticida DDT, en la capa proteica

Prácticamente todas las células del cuerpo tienen un potencial eléctrico a través de la membrana, esto es debido a los gradientes de concentración de los iones, específicamente de sodio y de potasio, que se mantienen gracias a la bomba ATPasa, sodio, potasio y de cloro, en las células nerviosas y en las musculares pueden provocarse cambios en el potencial eléctrico mediante cambios secuenciales controlados en la permeabilidad de la membrana, a el sodio y el potasio; en las células musculares, los cambios iónicos especialmente del calcio, suelen deberse a un impulso eléctrico procedente de un nervio, normalmente el impulso eléctrico en un nervio es producido por la rápida entrada del sodio debido a la apertura de los canales del ion en la membrana, como consecuencia de un cambio en el voltaje de esta.

En las neuronas dañadas por el DDT, éste prolonga el flujo de iones sodio, y a la vez interfiere con el flujo de iones potasio, es decir, el DDT retrasa el cierre del canal de sodio y evita que los canales de potasio puedan abrirse, con esto el flujo de este ion se ve disminuido, prolongando la corriente interna a 7 mseg. en lugar de los 2 a 3 mseg. que se observan normalmente. La múltiples descargas en axones o terminales nerviosas, por la prolongación en la activación del sodio y la alteración en el equilibrio iónico-eléctrico conducen a daños neurotóxicos [75,84]. Otros estudios indican que la inhibición de la actividad en la ATPasa, potasio y sodio y la despolarización resultante, causa temblores y convulsiones.

De forma similar al DDT y compuestos relacionados, el lindano y los insecticidas ciclodienos, su primer sitio de acción es la sinápsis, aunque éstos, a diferencia del DDT no alteran la corriente dentro de la membrana, se ha propuesto que el lindano y el mirex actúan en terminales presinápticas [74].

Shankland propone que estos compuestos inhiben la Ca^{2+} -ATPasa, dado que la liberación de los neurotransmisores es estimulada por la despolarización del potencial de membrana, el calcio facilita esta liberación a través de sitios especializados sobre la membrana presináptica, posteriormente el calcio absorbido es removido de la terminal nerviosa gracias a la Ca^{2+} -ATPasa, cuando esta enzima es inhibida, el calcio se acumula dentro de la terminal nerviosa, con lo cual continuará liberando el neurotransmisor [136].

Un estudio concluye que los efectos convulsivos del dieldrín, pueden estar mediados por efectos en el hipocampo u otras estructuras límbicas. Algunos autores mencionan que la fiebre provocada por estos insecticidas puede deberse a que afectan el centro regulador de la temperatura en el cerebro [74]. Los ciclodienos inhiben el receptor GABA (gamaaminobutírico), localizado predominantemente en células postsinápticas y dendritas, el cual se encarga de regular el flujo del ion cloro a través de las membranas, la estereoespecificidad que los receptores GABA tienen para ellos, sugiere que esos receptores son los primeros afectados por la acción de neurotoxicidad de los insecticidas ciclodienos [58,85,111].

En la literatura se menciona que el mecanismo de acción tóxica de estos insecticidas no es del todo conocido, por lo que los mecanismos anteriormente citados no se consideran completamente definitivos, y para que sean aceptados o rechazados, deben realizarse estudios más exhaustivos a este respecto.

5.1.2.1.3. EFECTOS TOXICOS.

La sintomatología en ellos difiere un poco de acuerdo con el compuesto, formulación y vía de entrada entre otros factores. La dosis o concentración necesaria para producir el efecto tóxico varía también dependiendo de cada compuesto [55].

SINTOMATOLOGIA EN EL ENVENENAMIENTO AGUDO.

En insecticidas como el lindano, el primer signo de intoxicación se manifiesta por convulsiones, y en el DDT por temblores. Con estos insecticidas los síntomas aparecen de media hora a seis horas después de la exposición, el vómito se manifiesta primeramente y puede estar acompañado de diarrea, posteriormente aparecen las convulsiones. En los ciclodienos, la hiperexcitabilidad, temblores, ataxia y convulsiones, aparecen dentro de 30 minutos a 6 horas y son seguidos por depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), que puede terminar en insuficiencia respiratoria. El DDT y sus derivados provocan debilidad y entumecimiento de las extremidades en forma gradual, la aprensión y excitación es marcada, pueden producirse contracciones espasmódicas al ingerir 20

gramos de DDT, éstas son seguidas de temblores musculares hasta provocar convulsiones clónicas intensas, la respiración es acelerada al principio y después se vuelve lenta [48,49,74,100].

Al ingerir cantidades pequeñas de BHC o por contaminación cutánea, se produce desvanecimiento, cefalea, náuseas, temblores y debilidad muscular; con los vapores de BHC y lindano, hay irritación ocular, nasal y laríngea, estos desaparecen al cesar la exposición. Cuando están involucrados los solventes éstos aumentan la depresión del SNC, y los grados de estimulación del sistema nervioso están relacionados directamente con la concentración en el tejido nervioso [48,74].

ENVENENAMIENTO CRÓNICO.

Un efecto crónico que es característico de estos insecticidas, es que se almacenan por períodos largos en la grasa corporal, ocasionalmente ocurren convulsiones epilépticas en los trabajadores debido a la absorción cutánea de endosulfán bajo la forma de polvo. Los hallazgos de EEG en el envenenamiento, han sido sugestivos de epilepsia, pero han revertido a lo normal cuando se suspende la exposición. Los síntomas pueden persistir por más de una semana después de la exposición o después de un envenenamiento agudo [48,47].

Los envenenamientos crónicos son más comunes, pero no de forma exclusiva, en las personas que trabajan con estas sustancias y se ven reflejados en el SNC, en la actividad enzimática, en algunos órganos y tejidos, provocan cambios endocrinológicos y tienen efectos citotóxicos provocando principalmente afecciones en el sistema hematopoyético. En el SNC la intoxicación crónica se manifiesta por insomnio, fatiga, falta de capacidad para concentrarse, pérdida de la memoria e hiperirritabilidad (cambios de personalidad), problemas de coordinación y polineuropatías, ansiedad, depresión y alucinaciones [55,100,116].

En los diferentes órganos y tejidos, sus efectos tóxicos se manifiestan al formar edema pulmonar, producen hepatotoxicidad, manifestada por aumento en el tamaño y peso del hígado, por la formación de tumores y necrosis hepática en animales de experimentación, también se han presentado fallas y degeneraciones renales [27,48,100,119,123]. Las manifestaciones dermatológicas se manifiestan por rubores, erupciones, grietas y

úlceras [116], otros efectos tóxicos involucran afecciones cardiovasculares como taquicardia, arritmias, hipo e hipertensión, los edemas provocados por estas sustancias pueden presentarse en pulmón, riñón y cerebro. Con BHC se han reportado cambios histológicos en cerebro, corteza suprarrenal y médula ósea [48,116].

Las acciones endocrinológicas que se presentan, varían con el tipo de molécula, pueden tener efectos estrogénicos (O,P, DDT) o antiestrogénicos (DDT, aldrin); en relación al esperma, los estudios muestran un aumento de espermatozoides inmóviles y una reducción en la cantidad de esperma [100,87], también hay evidencias que indican una disminución en la fertilidad y el número de crías en diferentes animales de experimentación [1]. La actividad enzimática se ve alterada por la exposición crónica, esto podría inducir lesiones hepáticas. Las enzimas involucradas son la fosfatasa alcalina, glutamil transferasa y las transaminasas [27,123].

Las alteraciones en el sistema hematopoyético consisten en anemias aplásicas e hipoplásicas, granulocitosis y leucocitosis [100,55], aumento en el número de eosinófilos [87], y reportes, asocian algunos tipos de leucemia con el uso de insecticidas organoclorados [17,55,63].

El lindano estimula la pinocitosis celular, rompe las membranas plasmáticas y daña las funciones mecánicas de las proteínas que forman el citoesqueleto, responsable de la forma de la célula, de su movilidad y la separación de cromosomas durante la división celular [61].

También hay evidencias de efectos carcinogénicos por parte de estos compuestos como lo muestran estudios en animales de experimentación tratados con DDT, clordano, BHC y dicofol, manifestando principalmente hepatomas [17,48,55,145].

5.1.2.2. TERAPIA ANTIDOTAL.

Después de que el insecticida ha entrado en contacto con el organismo, éste debe ser eliminado tan pronto como las circunstancias lo permitan.

A. MEDIDAS DE URGENCIA.

1. Cuando el insecticida ha tenido contacto con la piel y/o la ropa, debe retirarse inmediatamente la ropa contaminada y lavar el área de la piel que entró en contacto con el insecticida, utilizando abundante agua y jabón, para evitar que la absorción dermal continúe [47,48,100].
2. En caso de ingestión debe eliminarse el insecticida por medio de:
 - a. Emesis: Administrando jarabe de ipecacuana, si no puede llevarse a cabo la emesis, hay que utilizar el método que se enumera a continuación:
 - a1) Dar carbón activado para promover una mayor excreción en heces.
 - a2) Realizar lavado gástrico con 2 a 4 litros de agua corriente.
 - a3) Dar un catártico salino, si éste no se utilizó en el lavado gástrico, 30 gramos de sulfato de sodio en 250 ml de agua [47,48,79,100].
 - b. Cuando el insecticida ingerido no absorbido ha sido excretado en el intestino, hay que realizar un lavado intestinal con manitol o sorbitol al 20% mediante una sonda gástrica [47,48,100].
3. Hay que dar respiración artificial con oxígeno si la respiración se encuentra lenta [47,48].

Están contraindicadas las grasas y aceites en este tipo de envenenamientos. La diálisis y la hemoperfusión se consideran métodos inefectivos en estos casos debido a el extenso tejido y a los grandes volúmenes de distribución [74,100].

B. MEDIDAS GENERALES PARA LA ESTABILIZACION.

1. CONVULSIONES.

Se tratan con diazepam 5 a 10 mg por vía intravenosa, administrándose lentamente. La inyección intravenosa (I.V.) puede ser sustituida por la intramuscular (I.M.) cuando la primera se dificulta, pero si persisten las convulsiones puede utilizarse un bloqueador muscular (Cuadro No.A-1) y mantener la respiración controlada mediante oxígeno [48,74,100], también puede administrarse fenobarbital sódico, 100 mg por vía subcutánea cada hora hasta que las convulsiones estén controladas o hasta que se hayan administrado 0.5 gramos [47,48].

En caso de que las convulsiones sean severas, administrarse pentobarbital sódico, de 100 a 500 mg por vía I.V., y después 100 mg de fenobarbital sódico subcutáneo según sea necesario. Otra alternativa para el control de las convulsiones es el administrar gluconato de calcio, 10 ml de una solución al 10% por vía I.V. [47].

2. EXCRECION.

Puede utilizarse resina de colestiramina en una dosis de 3 a 8 gramos cuatro veces al día para incrementar su excreción fecal [48,74,100]. El personal involucrado en el tratamiento, debe utilizar guantes como protección contra la contaminación. No administrar estimulantes, especialmente epinefrina, debido a que algunas veces provocan fibrilación ventricular [47,48].

En el pasado, los insecticidas organoclorados podían ser removidos del cuerpo mediante la administración oral de una resina de intercambio iónico, actualmente esto puede ser utilizado para el tratamiento de intoxicaciones crónicas, siendo igualmente o más efectivas en casos agudos. La resina de colestiramina es principalmente útil con estos compuestos, los cuales tienen una circulación enterohepática, permitiendo que la resina incremente su eliminación en heces, debido a que a un pH de 5 a 6, se encuentra totalmente en su forma hidrofílica, pero no es soluble en agua y no es hidrolizada por enzimas digestivas, gracias a esto se liga a las moléculas de insecticida y ambos son excretados por las heces [74].

C. ANTIDOTOS.

No hay antidotos, la intoxicación producida es únicamente tratada con barbitúricos [47,48,74,100].

TERAPIA PARA EL ENVENAMAMIENTO CRONICO.

La terapia para manifestaciones crónicas del envenenamiento por estos insecticidas es variada y muy distinta dependiendo del tipo de padecimiento, debiendo tratarse de manera muy específica los casos particulares, por lo que se excluyen al considerarlo poco práctico.

5.1.3. INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.

El desarrollo de organofosforados ha tenido un impacto importante sobre el control de insectos. Ellos son efectivos contra un amplio rango de insectos y no son persistentes en el ambiente, comparados con los insecticidas hidrocarbonados halogenados. Los organofosforados fueron los primeros producidos en Alemania para ser utilizados con fines bélicos en la Segunda Guerra Mundial [67,117].

En México este grupo de insecticidas son muy utilizados en la agricultura, principalmente en cultivos algodóneros para combatir plagas insectíles que los atacan [6]. En la tabla No. 8, se presentan los ingredientes activos para los insecticidas organofosforados.

Los insecticidas organofosforados poseen la misma estructura base, pero existen ciertas diferencias estructurales entre ellos, con lo cual sus propiedades físicas, farmacológicas y químicas varían, consecuentemente también varía el uso que cada uno de ellos podría tener. Esta característica permite que además de la actividad insecticida, algunos de ellos tengan aplicaciones farmacológicas, como lo es en el tratamiento para el control de parásitos en mamíferos incluyendo al hombre [95,101,126].

5.1.3.1. TOXICOLOGIA.

En el hombre, los insecticidas organofosforados son los plaguicidas que con mayor frecuencia están presentes en envenenamientos graves y es probable que estos casos no disminuyan e inclusive puede haber un incremento, debido a que las acciones gubernamentales en la restricción de la aplicación de insecticidas organoclorados ha llevado a que el uso doméstico y agrícola de organofosforados sea mayor [29,101].

Todos los insecticidas organofosforados son inhibidores de las acetilcolinesterasas, o también llamados solamente colinesterasas. Existen dos tipos de colinesterasas, la llamada colinesterasa verdadera o acetilcolinesterasa y la llamada pseudocolinesterasa. La primera, cuya importancia clínica es mayor, se encuentra en las uniones neurales y en la sangre, la pseudocolinesterasa está presente en el plasma y en tejido nervioso [40,73,101].

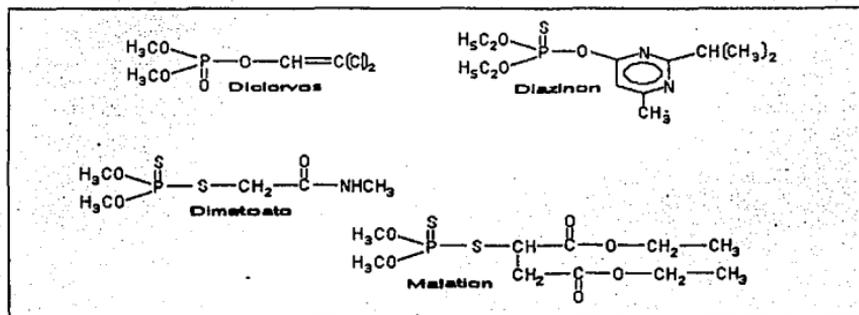
La inhibición de las colinesterasas puede ocurrir en grados variables, dependiendo principalmente del tipo de insecticida organofosforado que esté involucrado. Esta inhibición produce neurotoxicidad aguda en el SNC, en el SNP y en el SNA, cuando son absorbidos en cantidades suficientes [101,123]. En ocasiones puede manifestarse un síndrome llamado neurotoxicidad retardada, la cual se manifiesta varios días o semanas después de una intoxicación aguda [56].

Tabla No. 8

Ingredientes activos de los insecticidas organofosforados de uso permitido en México [152].

Acefate	Fosmet
Azametifós	Foxim
Azinfós metil	Isofenfós
Carbofenotión	Malatión
Clorfenvinfós	Metamidofós
Clorpirifós	Mevinfós
Clorpirifós metil	Monocrotofós
Coumafós	Naled
Diazinón	Omtoato
Diclorvós	Oxidemetón metil
Dicrotofós	Paratión etílico
Dimetoato	Paratión metílico
Dioxatión	Pirimifós metil
Disulfotión	Profenofós
EPN	Protiofós
Ethión	Sulprofós
Etlmeticatió	Temefós
Fenitrotión	Terbufós
Fentión	Triazofós
Fentoato	Triclorfós
Fonofós	Vanidotió
Forato	
Fosalone	
Fosfamidón	

Figura No. 15
Estructura de algunos insecticidas organofosforados.



5.1.3.1.1. TOXOCINETICA.

Todos son rápidamente y bien absorbidos por las conjuntivas, el tracto gastrointestinal y respiratorio. La absorción por la piel, tiende a ser lenta por lo que se ve prolongada, aunado a esto está el hecho de que la remoción dérmica de los insecticidas organofosforados es difícil.

Para conocer la distribución de estos compuestos en el organismo, se ha administrado fósforo radiactivo (P^{32}), esto comprobó que se distribuyen a lo largo de todo el organismo, observándose después de un tiempo determinado grandes cantidades en glándulas salivales, hígado, riñón y tejido adiposo, moderadamente en pared intestinal y gástrica, tiroides, bazo y pulmones, en menor grado en el SNC, músculos, médula espinal, y en cantidades muy bajas en timo, adrenales, piel, bilis, lumen intestinal y vejiga [74,100]. La liposolubilidad de estas sustancias y su capacidad de unirse a las proteínas son factores importantes en grado de distribución corporal [43,82].

Existen evidencias en animales de experimentación, las cuales comprueban que estos insecticidas al igual que los organoclorados, se almacenan en el organismo pero en menor grado y persistencia [74,82].

El metabolismo de los insecticidas organofosforados se lleva a cabo principalmente en el hígado por medio de enzimas hidrolíticas y oxidativas. Entre las primeras se encuentran las fosforilofatasas conocidas también como A-esterasas y algunas otras esterasas como la carboxilesterasa o aliesterasa [29,74,107].

Los metabolitos más abundantes del malatión, malatión alfa-monoácido y malatión diácido, son productos de la actividad hidrolítica de las carboxilesterasas [106,107], aunque en este caso el metabolito es mucho más tóxico que su progenitor [95,149]. El mecanismo de biotransformación de los insecticidas que sufren desulfuración se lleva a cabo por oxidasas de función mixta, presentes en el hígado [86], dichas oxidasas son activadas por el citocromo P₄₅₀ [29,100].

Las reacciones oxidativas de detoxificación involucran la conjugación con glutatión (GSH glutatión reducido), para la ortodealkilación, esta reacción es catalizada por glutatión S-transferasa y produce a los compuestos desmetilados y S-metilglutatión [29,95].

Hay compuestos como el malatión y paratión que poseen varias rutas de metabolización. En el paratión una de ellas es aquella en la cual puede sufrir una desulfuración, aquí el átomo de azufre es reemplazado por un átomo de oxígeno convirtiendo al paratión en paraoxón, potente inhibidor de la acetilcolinesterasa. También puede sufrir una reacción con las esterasas, las cuales convierten a ambos insecticidas y sus metabolitos a productos inactivos por medio de hidrólisis (Figs. No.16 y 17) [117].

Los insecticidas organofosforados que sufren hidrólisis se eliminan rápidamente por la orina en forma de productos de degradación metabólica [67].

Figura No. 16
 Biotransformación del Paratión [117,149]

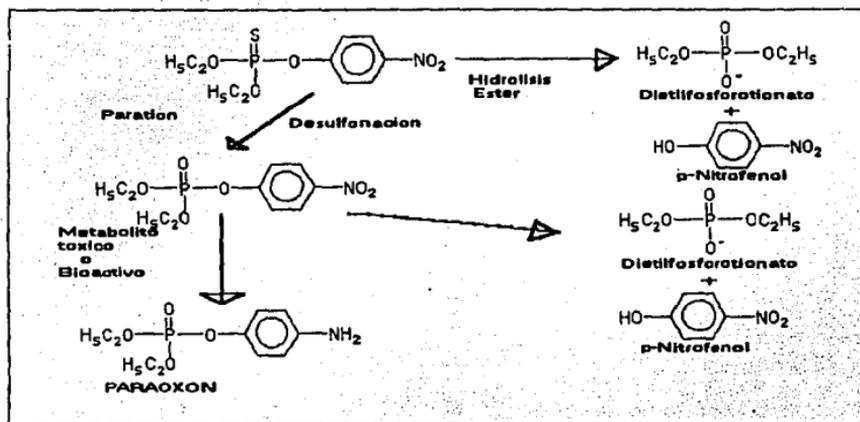
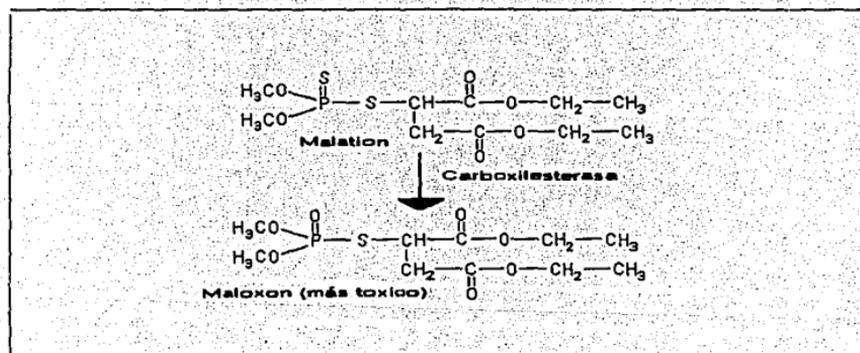


Figura No. 17
 Biotransformación del Malatión [149]



5.1.3.1.2. MECANISMO DE ACCION.

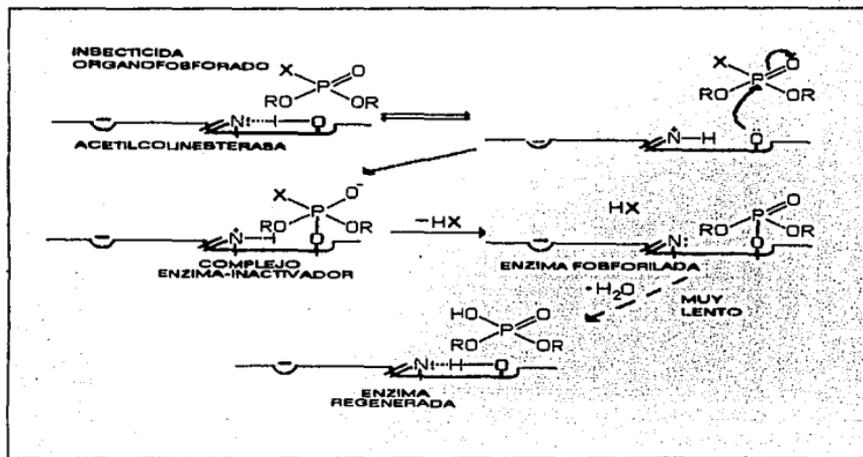
Estos insecticidas ejercen su acción tóxica principalmente en el sistema nervioso, y es debido a la inhibición de las esterasas, aunque Davidson en 1956 basándose en los estudios que realizó, afirma que ni la colinesterasa verdadera o acetil colinesterasa ni la pseudo colinesterasa están involucradas, pero Aldrige (1966) reconoce, sin embargo, un cierto paralelismo entre la neurotoxicidad y la inhibición de las colinesterasas *in vivo* y no fue sino hasta 1969, que Johnson desarrolló la hipótesis de una fosforilación enzimática, la cual demostró posteriormente en 1976 al comprobar que el mecanismo bioquímico, es llevado a cabo por la fosforilación del sitio activo de una enzima específica a la cual llamó "esterasa neurotóxica" [34].

Actualmente se sabe que los insecticidas organofosforados se unen a la ACE en un competencia con la AC por los sitios receptores disponibles y cuando ocurre la unión del insecticida en dichos sitios, bloquean la acción de la ACE en la membrana postsináptica de las uniones neuromusculares inhibiendo su acción, lo que conduce a la acumulación de la AC en la sinápsis causando sobreestimulación y disrupción de la transmisión neuromuscular y en el sistema nervioso. Las manifestaciones clínicas que se producen debido a la inhibición se categorizan como efectos muscarínicos, nicotínicos, efectos sobre el SNC y neurotoxicidad retardada [40,139].

En los insecticidas organofosforados, el enlace covalente en el sitio esterásico de la ACE se lleva a cabo entre el sitio activo esterásico y el átomo de fósforo del insecticida. Posteriormente ocurre la hidrólisis de la enzima dando como resultado la fosforilación del sitio activo. El enlace covalente fósforo-enzima es extremadamente estable y es hidrolizado por el agua a una velocidad muy lenta (cientos de horas), por lo que se considera que esta unión es irreversible (Fig. No. 18) [4,78,88].

Existen estudios los cuales menciona que la cinética de inhibición de la ACE por los ésteres organofosforados, resulta dependiente de dos factores: la afinidad por la enzima y la capacidad de la fosforilación [55]. Una vez que la actividad de la enzima es inhibida, los tiempos para su regeneración difieren de una enzima a otra. La ACE se regenera aproximadamente un 1% diariamente, mientras que la pseudocolinesterasa se regenera más rápidamente, aproximadamente a razón de un 25% en los primeros 7 a 10 días [101].

Figura No.18
 Mecanismo de acción tóxica de los insecticidas organofosforados.



Cuando la reactivación de la AC no es espontánea debido a que se origina una forma fosforilada más estable, se produce el envejecimiento de la enzima fosforilada [55]. El envejecimiento de la enzima ocurre cuando después de la etapa inicial de unión-hidrólisis se lleva a cabo la ruptura de uno de los enlaces oxígeno-fósforo de inhibidor y se produce un reforzamiento ulterior del enlace fósforo-enzima. El índice de envejecimiento varía con el compuesto organofosforado; una vez que se produce, el complejo enzima-inhibidor no puede ser roto ni aún con los compuestos oxima [55,78].

Debido a que la ACE es inhibida de forma irreversible por el éster organofosforado, la restauración de la actividad enzimática dependerá exclusivamente de la síntesis de nuevas moléculas de la enzima [55,73,139], pero si se administran nucleófilos potentes como la pralidoxima, antes de que se produzca el envejecimiento, el enlace fósforo-enzima puede romperse [78].

5.1.3.1.3. EFECTOS TOXICOS.

Los signos y síntomas de la intoxicación aguda por los insecticidas organofosforados, pueden ser bastante uniformes y resultan de la inhibición de enzimas esterásicas. Las manifestaciones clínicas de la toxicidad se presentan por la manifestación de síntomas muscarínicos, nicotínicos y por efectos sobre el SNC, los cuales se observan después de una exposición aguda [40,66,139]

La crisis colinérgica aguda, aparece en unos minutos o varias horas después de la exposición dependiendo del compuesto involucrado y de la ruta de exposición [10,40].

A. INTOXICACION AGUDA.

Tres grupos de síntomas agudos resultan de una exposición excesiva a insecticidas organofosforados. Un grupo de estos síntomas resulta de la inhibición de uniones neuromusculares: espasmos musculares por contracción excesiva de músculos, debilidad en las extremidades pudiendo resultar parálisis (efectos nicotínicos). Otro grupo de síntomas se observa en los músculos involucrados en la respiración los cuales son los primeros en ser afectados: la parálisis del diafragma y de los músculos pectorales puede producir depresión respiratoria. Si la transmisión nerviosa en el SNA es inhibida, las secreciones pueden incrementarse en el sistema respiratorio bloqueando los bronquios y bronquiolos con estos fluidos, puede haber espasmos dolorosos intensos. Los músculos lisos del tracto respiratorio pueden ser afectados por espasmos causando contracción en las vías respiratorias trayendo como consecuencia una respuesta asmática.

Cuando el SNC es afectado, se manifiesta el tercer grupo de síntomas: pueden presentarse temblores, confusión, dificultad en el habla, en la coordinación y movimiento, y en casos de exposición extrema, convulsiones [100].

De forma general los signos y síntomas iniciales son, entre moderados y ligeros: dolores de cabeza, náusea, vómito, sudación, visión borrosa, debilidad, diarrea, dolor abdominal, palidez, ansiedad y anorexia [101,139].

Cuando se trata de una intoxicación moderada o severa, los signos y síntomas también incluyen: disnea, salivación, lacrimación, fasciculaciones musculares, convulsiones, cianosis, shock, arritmias cardíacas, pulso lento, pupilas puntiformes, edema pulmonar, continencia urinaria y fecal, pérdida de reflejos en los tendones, dificultad respiratoria y coma [14,34,82,101,139].

La muerte es debida a fallo respiratorio por debilidad de los musculos respiratorios (efecto nicotínico) y por la acumulación de secreciones excesivas en el tracto respiratorio (efecto muscarínico) [82,101,139].

B. INTOXICACION CRONICA:

Neuropatías: Algunos insecticidas organofosforados como el dimetoato, paratión, malatión y ometoato entre otros, pueden causar neuropatías como el llamado Síndrome de Neurotoxicidad Retardada que se presenta generalmente después de unos días, semanas o inclusive años después de haber tenido una exposición aguda con estos insecticidas [34,39,56].

De Bleecker en sus estudios concluye que este síndrome es probablemente el resultado de una inhibición persistente de la ACE en la placa motora terminal, la cual provoca disfunciones pre y postsinápticas en las uniones neuromusculares [39]; por el contrario, Faskos (1974) menciona que esta neurotoxicidad retardada no está relacionada con la inhibición de la ACE y además señala que el mecanismo bioquímico preciso por el cual existe el retraso de los síntomas de neurotoxicidad aún no se ha podido establecer [52].

Los pacientes que sufrieron una intoxicación aguda con estos insecticidas, aparentemente mostraron una recuperación completa de la crisis colinérgica inicial, pero después vuelven a recaer. Este resurgimiento de la enfermedad, se denomina neurotoxicidad retardada y clínicamente se inicia cuando la respiración se detiene [39,40]. Los síntomas característicos son en primera instancia, depresión respiratoria, debilidad de los musculos faciales, oculares externos (párpados) y de las extremidades superiores e inferiores, cambios sensoriales, depresión en los reflejos de los tendones y un decremento marcado en el nivel de ACE [34,39,40].

Otros síntomas característicos son hipersecreción bronquial, lacrimal, escalofríos, hipotonía, disnea progresiva, debilidad en nervios craneales motores y de los musculos flexores del cuello, convulsiones tónicas y clónicas generalizadas, puede haber dolor en las palmas de las manos y plantas de los pies [34,39,40].

Las electromiografías muestran signos de lesiones neurogénicas periféricas y los electroencefalogramas (EEG) muestran signos discretos de hiperexcitabilidad cortical. En los primeros días aparecen desordenes en las

transmisiones neuromusculares, puede haber complicaciones pulmonares como bronconeumonía, la cual se relaciona a la presencia o al agravarse la debilidad muscular [34,39].

C. OTROS EFECTOS.

Las evidencias de laboratorio en personas que sufrieron intoxicación con estos insecticidas, incluyen hiperglucemia, glucosuria, hipocalcemia, leucocitosis, proteinuria y decremento en la actividad colinesterásica en plasma y sangre [139]. Según estudios realizados en ratas, el pirimifós metil puede causar cambios hepatocelulares, al igual que alteraciones en enzimas hepáticas como la transaminasa pirúvica glutámica (TPG) observándose un incremento de esta en los animales tratados [123].

No solo son capaces de fosforilar a las colinesterasas , también pueden hacerlo con otras enzimas incluyendo a la fosfatasa ácida, a las aliesterasas, lipasas, a la tripsina, succinilcolina, dehidrogenasa, entre otras; la reacción con estas enzimas es generalmente muy baja comparada con las colinesterasas y no se conoce que dicha acción con esas enzimas tenga alguna consecuencia clínica [74].

Estudios con malatión en embriones de rana (*Xenopus laevis*) han mostrado que provocan perturbaciones en la síntesis del colágeno provocando la reducción de fibras extracelulares de colágeno en tejido conectivo. También se ha observado que causa un retraso en el crecimiento y desarrollo del embrión; así mismo, se considera que el malatión y su metabolito maloxón, son potentes agentes teratogénicos [140].

Se ha comprobado que algunos insecticidas organofosforados son carcinógenos en animales de laboratorio como ratas y ratones, entre los más reconocidos por este efecto se encuentra el Diclorvós [17,126], también se han relacionado casos de leucemia en granjeros con el uso de estos insecticidas [16,17,28].

5.1.3.2. TERAPIA ANTIDOTAL.

El tratamiento en la intoxicación por insecticidas organofosforados va desde apartar a las personas del lugar de exposición en casos muy ligeros, hasta la necesidad de mantener un tratamiento muy riguroso y la aplicación de antídotos en casos severos.

A. ENVENENAMIENTO AGUDO.

1. Remoción del insecticida (contaminación cutánea).

Cuando estas sustancias se derraman sobre el cuerpo, hay que retirar inmediatamente la ropa contaminada y lavar la piel que entró en contacto con el insecticida utilizando abundante agua y jabón, la remoción es mejor si se acompaña con un baño general o bañándose en un estanque u otro cuerpo de agua si la exposición ocurrió en el campo [47,48,86,101].

2. Tratamiento inicial.

- a) Debe establecerse una vía aérea permeable, si es necesario.
- b) Las convulsiones y la dificultad respiratoria, se tratan con la respiración boca a boca o al administrar respiración artificial con oxígeno por medio de intubación endotraqueal o mascarillas [39,86,97].
- c) Lavado gástrico o emesis. El lavado gástrico se realiza con agua corriente, y la emesis se induce mediante la administración de 30 ml de jarabe de ipecacuana [39,86,97].
- d) Dar carbón activado, 60 gramos para la adsorción del insecticida ingerido y para que su eliminación vía heces sea más rápida [74,82,86,69].
- e) Dar atropina 2.5 a 3.0 mg por vía intravenosa.

3. ANTIDOTOS.

A) ATROPINA.

Al momento de que los síntomas se hacen presentes, administrar sulfato de atropina 2 a 3 mg. I.V. repitiendo cada 5 a 10 min. [14,39,82], hasta que aparezcan signos de atropinización (cara ruborosa, boca seca, pupilas muy dilatadas, pulso rápido). La dosis de atropina se repite varias veces al día, para mantener los signos de atropinización [86]. La administración de atropina en largas dosis son necesarias hasta por varios días [48,79,86,117].

Existe la alternativa de aplicar atropina en nebulizaciones. Según estudios en pacientes, al recibir la administración conjunta de atropina I.V. y nebulizaciones inhaladas de atropina (2 mg en dosis repetidas), se han observado resultados favorables, principalmente en el decremento de la ansiedad, y de la producción de fluido mucoso bronquial, aliviando la bronco constricción [139]. En ocasiones cuando el tratamiento inicial con atropina no da los resultados esperados pueden administrarse vaporizaciones de ipratropina en dosis de 2 ml (0.5 mg) durante 10 min. [137].

B. REACTIVADORES DE LA COLINESTERASA.

Se utilizan oximas como la pralidoxima (protopam, metaclorato de piridina-2-aldoxima, 2-PAM) y en algunos países se utiliza la obidoxima (toxogonin-dicloruro de 1'-1'-oxidimetileno bis piridina-4-aldoxima) [14,150].

La pralidoxima alivia la parálisis de los músculos respiratorios. Puede ser administrada junto con atropina en dosis de 1 a 2 g, en infusión I.V. a razón de que no exceda los 500 mg/min. [73,86,121,139]. Si la exposición dérmica fue extensa o si se ingirió una dosis elevada, o si se han inhalado cantidades muy grandes, la dosis anterior puede duplicarse [101]. La dosificación en niños puede ser de 25 a 50 mg /Kg. de peso corporal. El tratamiento con pralidoxima (cloruro de pralidoxima), es más efectivo si se administra durante las primeras 24 hrs. después de la intoxicación [101]. La ineficacia de las oximas después de 24 a 48 hrs. es cuestionable [82,86,101].

Si la respiración no se restablece después de 30 min hay que repetir la dosis de pralidoxima, correspondiente en ambos casos [86,97]. La obidoxima, puede igualmente administrarse conjuntamente con la atropina. El cloruro de obidoxima se administra en una dosis de 250 mg I.V. Tres veces al día. El tratamiento continúa hasta que los niveles de colinesterasa sean normales [14,82].

3. MEDIDAS GENERALES.

Las secreciones pulmonares se eliminan por drenaje postural, o por succión mediante catéter. Está contraindicada la administración de morfina, aminofilina, fenotiacina y otros depresores respiratorios [86,97].

Las contracciones clónicas epileptiformes se tratan con fenotión, diazepam y una infusión de pentobarbitona (ver cuadro No. A-1 del apéndice) [39,82,86]. La neumonía puede tratarse con cefuroxima [82].

B. ENVENENAMIENTO CRONICO.

Debido a que en la neurotoxicidad retardada se sufre una recaída, los signos colinérgicos de la toxicidad aguda reaparecen, es necesario administrar la misma terapia antidótica [34,39,40]. Dado que se presenta atrofia

de musculos motores, se necesita terapia física [34]. La bronconeumonía que aparece en algunos casos se trata con antibióticos [39].

4. MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIDOTOS.

ATROPINA.

La dosificación de atropina es únicamente dictada por la situación clínica y solo se administra la cantidad necesaria con la cual se logre antagonizar los efectos muscarínicos [82]. Esto es importante ya que se utilizan largas dosis de atropina y esto podría llegar a producir intoxicaciones, la cual se caracteriza por un aumento en la temperatura corporal y pseudoalucinaciones, síntomas parasimpaticolíticos, así como taquicardia, piel y boca secas así como constipación [139].

Como ya se mencionó en el apartado correspondiente a insecticidas carbamatos, la atropina bloquea las acciones de las sustancias anticolinesterásicas en las células efectoras autónomas y en los sitios corticales y subcorticales del SNC, el bloqueo también se lleva a cabo en los ganglios autónomos [67].

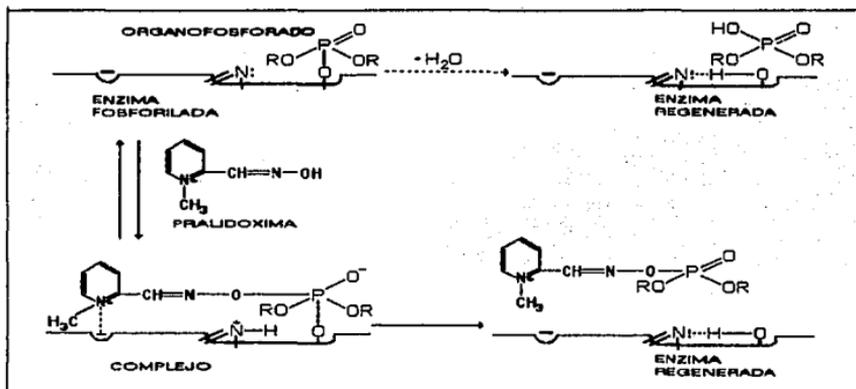
OXIMAS.

Las oximas (obidoxima y pralidoxima), reactivan la colinesterasa inhibida. Desechar la administración en las primeras horas después de ocurrida la intoxicación, podría resultar en una re-inhibición de la colinesterasa, con lo cual la sintomatología hipercolinérgica volverá a manifestarse, esto puede evitarse con el uso prolongado de oximas [82].

Las cantidades y el tiempo en la dosificación de las oximas va a depender de las sustancias involucradas en la inhibición de la colinesterasa, aunque también de esto puede depender el tipo de oxima. La obidoxima interactúa con el receptor muscarínico acetilcolina y con los receptores nicotínicos de la placa terminal muscular de los ganglios autónomos. Debido a que es utilizada con menor frecuencia, comparada con la pralidoxima, se necesitan más estudios para establecer una terapéutica adecuada, para un uso adecuado en el tratamiento de intoxicaciones por insecticidas organofosforados [14].

La oxima más frecuentemente utilizada es la pralidoxima (cloruro de pralidoxima), la cual actúa regenerando la colinesterasa y además puede revertir la debilidad muscular, especialmente de los músculos de la respiración, [101]. La pralidoxima actúa de la siguiente manera: cuando el grupo de amonio cuaternario de la pralidoxima es atraído electrostáticamente hasta el sitio aniónico de la enzima, el grupo oxima del primero, se orienta de manera óptima para efectuar un ataque nucleofílico sobre el átomo del fósforo electrofílico del sitio esterásico fosforilado; después se desdobla el compuesto oxima-fosfonato y queda la enzima regenerada (Fig. No. 19) [67].

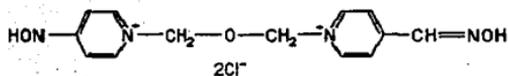
Figura No. 19
Mecanismo de Acción de la pralidoxima [67].



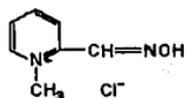
Después de la fosforilación de la ACE por el insecticida organofosforado, ocurre la reactivación espontánea por hidrólisis a una rapidez insignificante, como indica la flecha interrumpida. La pralidoxima se combina con el sitio aniónico por atracción electrostática del átomo de nitrógeno cuaternario, que orienta el grupo oxima nucleofílico al reaccionar con el átomo de fósforo electrofílico, se desprende oxima-fosfonato y queda enzima regenerada [67].

La velocidad de reactivación de ACE fosforilada por una oxima, varía según la naturaleza del grupo fosforilo y en general sigue el mismo orden de sucesos que la reactivación hidrolítica espontánea.

Figura No. 20
Reactivadores de la Colinesterasa.



Cloruro de Obidoxima



Cloruro de Prandoxima (2-PAM)

5.1.4. OTROS.

Desde la antigüedad el hombre ha utilizado compuestos orgánicos o sustancias derivadas de plantas u organismos vivos para el control de insectos [9,75,90].

Al igual que los compuestos inorgánicos, los insecticidas botánicos muestran una alta variación de toxicidad, aunque los piretroides, que corresponden a los insecticidas derivados de las plantas, presentan una baja toxicidad para mamíferos [49,149]. Los piretroides son una mezcla diversa de principios activos, obtenidos fácilmente por la extracción con disolventes (metanol, acetona, etc.) de las flores secas del crisantemo. La estructura base es la del ácido crisantémico. A partir de 1949 se realizaron síntesis de diferentes compuestos derivados del ácido crisantémico (bioaletrina y bioresmetrina) con propiedades insecticidas, más potentes que los compuestos naturales (ácido pirétrico) [149]. A continuación se enlistan las sustancias inorgánicas, bacterias y piretroides que pueden ser utilizados como insecticidas en México (Tabla No.9).

Tabla No.9

Ingredientes activos inorgánicos, bacterias y piretroides utilizados en las formulaciones de insecticidas de uso permitido en México [152].

Piretroides

Abamectina	Esfenvalerato
Aletrina	Fenotrina
Alfacipermetrina	Fenpropatrín
Alfametrina	Fenvalerato
Betacyflutrín	Kadefrina
Bifentrina	Lambda cyalotrina
Bioresmetrina	Permetrina
Cyflutrín	Piretrina
Cypermctrina	Resmetrina
Deltametrina	Telfufrina
Esbiotrina	Talometrina

(continúa)

Minerales y otros
Aceite mineral
Amitraz
Azociclotín
Bórax
Cyromazina
Flumetralina
Hidrametilnona
Metoprene
Quinometonato
Tiociclam-hidrogenoxalato
Triflumurón
Bacillus thuringiensis

5.2. INSECTICIDAS DE USO RESTRINGIDO Y PROHIBIDO EN MEXICO.

5.2.1 INSECTICIDAS DE USO RESTRINGIDO.

Existen insecticidas que resultan ser muy efectivos cuando son aplicados, pero tienen la desventaja de que poseen una elevada persistencia y efecto de bioacumulación, esto hace que sean considerados como de alto riesgo para la salud, principalmente en personas que los aplican.

Por dicha razón, la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos (SARH), considera que estos insecticidas se han utilizado con ciertas limitaciones, su uso solo será autorizado bajo las siguientes recomendaciones:

1. Las formulaciones elaboradas a base de hexacloruro de benceno (BHC) y DDT, solo podrán ser utilizadas en campañas fitosanitarias oficiales, bajo supervisión oficial de la SARH [133,41].
2. Los insecticidas aldicarb, clorobencilato, forato, mevinfós, paratión etílico y toxafeno, solo podrán ser recomendados por personal capacitado y autorizado supervisado por la SARH, para la recomendación y la aplicación de los productos [133].

Cuadro No. 1
Datos sobre la Toxicidad de los ingredientes activos de insecticidas carbamatos
cuyo uso es permitido en México.

INGREDIENTE ACTIVO	I.D.A. (mg/Kg)	MODO DE ACCION	CLASIFICACION TOXICOLOGICA	PERSISTENCIA
Aldicarb	0.0001	Sistémico	Extremadamente tóxico	Poco persistente
Carbarilo	0.001	Contacto e ingestión	Moderadamente tóxico	—
Carbofurán	0.01	Contacto, ingestión y sistémico	Altamente tóxico	Poco persistente
Metomilo	N.D.	Contacto	Altamente tóxico	Poco persistente
Oxamil	N.D.	Sistémico	Altamente tóxico	—
Pirimicarb	0.02	Contacto	Moderadamente tóxico	—
Propoxur	N.D.	Contacto e ingestión	Moderadamente tóxico	—
Thiodicarb	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	Ligeramente persistente

I.D.A. = Ingesta Diaria Admisible

N.D. = No Determinada

Cuadro No. 2
Datos sobre la toxicidad de los ingredientes activos de insecticidas organoclorados
cuyo uso es permitido en México.

INGREDIENTE ACTIVO	I.D.A. (mg/Kg)	MODO DE ACCION	CLASIFICACION TOXICOLOGICA	PERSISTENCIA
B.H.C.	0.01	Contacto	Moderadamente tóxico	---
Clordano	N.D.	Contacto e ingestión	Moderadamente tóxico	Altamente persistente
D.D.T.	0.005	Contacto	---	Altamente persistente
Dicofol	0.025	Contacto	Moderadamente tóxico	Altamente persistente
Dienoclor	N.D.	Contacto	Ligeramente tóxico	Poco persistente
Endosulfán	0.0075	---	Moderadamente tóxico	Medianamente persistente
Lindano	0.0125	Contacto	Moderadamente tóxico	Altamente persistente
Metoxiclor	N.D.	Contacto	Ligeramente tóxico	Moderadamente persistente

I.D.A. = Ingesta Diaria Admisible

N.D. = No Determinada

Cuadro No. 3
 Datos sobre la toxicidad de los ingredientes activos de insecticidas organofosforados
 cuyo uso es permitido en México.

INGREDIENTE ACTIVO	I.D.A. (mg/Kg)	MODO DE ACCION	CLASIFICACION TOXICOLOGICA	PERSISTENCIA
Acefate	0.0005	Contacto y sistémico	Ligeramente tóxico	Moderadamente persistente
Azametifós	0.01	Contacto	Ligeramente tóxico	Ligeramente persistente
Azinfos Metil	0.0025	Contacto e ingestión	—	—
Carbofenotión	0.0002	Contacto	Altamente tóxico	Moderadamente persistente
Clorfenvífós	0.02	Contacto	Altamente tóxico	Poco persistente
Clorpirifós	0.001	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Clorpirifós Metil	0.002	Contacto	Moderadamente tóxico	Moderadamente persistente
Coumafós	0.0005	Sistémico	Muy tóxico	Poco persistente
Diazinón	0.025	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Diclorovós	0.004	Contacto	Altamente tóxico	Poco persistente
Dicrotofós	0.0006	Contacto y sistémico	Altamente tóxico	Poco persistente
Dimetoato	0.02	Contacto y sistémico	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Diaxatión	—	—	—	—
Disulfotón	0.002	Sistémico	Extremadamente tóxico	Poco persistente

(Continúa)

E.P.N.	N.D.	Contacto	Altamente tóxico	Poco persistente
Ethión	0.001	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Fenitrobrón	0.005	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Fentión	0.0005	Contacto e ingestión	Moderadamente tóxico	Moderadamente persistente
Fentoato	N.D.	Contacto	Altamente tóxico	Moderadamente persistente
Fonofós	N.D.	Contacto	Altamente tóxico	---
Forato	0.0002	Contacto y sistémico	Extremadamente tóxico	Moderadamente persistente
Fosalone	0.006	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Fosfamidón	0.001	Sistémico	Altamente tóxico	Poco persistente
Fosmet	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	---
Foxim	0.001	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Isofenfós	N.D.	Contacto e ingestión	Altamente tóxico	Poco persistente
Malabón	0.02	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Metamidofós	0.002	Contacto e ingestión	Altamente tóxico	Poco persistente
Meticación	0.005	Contacto	Altamente tóxico	Poco persistente
Mevinfós	0.0015	Contacto y sistémico	Altamente tóxico	Poco persistente
Monocrotofós	0.01	Contacto y sistémico	Altamente tóxico	Poco persistente

(Continúa)

Naled	N.D.	Contacto e ingestión	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Omeloato	0.0005	Sistémico	Altamente tóxico	---
Oxidemetón Metil	N.D.	Sistémico	Altamente tóxico	---
Paratión Etilico	0.005	Contacto	Extremadamente tóxico	Ligeramente persistente
Paratión Metílico	0.02	Contacto	Extremadamente tóxico	Ligeramente persistente
Pirimifós Metil	0.01	Contacto e ingestión	Extremadamente tóxico	Ligeramente persistente
Profenfós	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Protófós	N.D.	Contacto	---	Ligeramente Persistente
Sulprofós	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	---
Temefós	N.D.	Contacto	Ligeramente tóxico	Moderadamente persistente
Terbufós	N.D.	Sistémico	Altamente tóxico	Ligeramente persistente
Triazofós	0.002	Contacto	Altamente tóxico	---
Triclorfón	0.01	Contacto	Ligeramente tóxico	---
Vamidotión	0.0003	Sistémico	Altamente tóxico	Poco persistente

I.D.A.= Ingesta Diaria Admisible

N.D. = No Determinado

Cuadro No. 4
Datos sobre la toxicidad de los ingredientes activos de insecticidas piretroides
cuyo uso es permitido en México.

INGREDIENTE ACTIVO	I.D.A. (mg/Kg)	MODO DE ACCION	CLASIFICACION TOXICOLOGICA	PERSISTENCIA
Abamectina	N.D.	---	Ligeramente tóxico	Ligeramente persistente
Aletrina	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Alfacipermetrina	N.D.	---	Moderadamente tóxico	Moderadamente persistente
Alfamectina	N.D.	---	Altamente tóxico	---
Betacyflutrín	N.D.	Contacto	Ligeramente tóxico	Ligeramente persistente
Bifentrina	N.D.	---	Moderadamente tóxico	---
Biodesmetrina	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	Ligeramente persistente
Cyflutrín	N.D.	Contacto	Ligeramente tóxico	Ligeramente persistente
Cypermectrina	0.04	Contacto	Ligeramente tóxico	Ligeramente persistente
Deltamectrina	0.01	Contacto	Moderadamente tóxico	Ligeramente persistente
Esbiotrina	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Esfenvalerato	N.D.	---	Moderadamente tóxico	Moderadamente persistente
Fenotrina	0.02	Contacto	Moderadamente tóxico	Moderadamente persistente

(Continúa)

Fenpropatrín	N.D.	—	Altamente tóxico	Moderadamente persistente
Fenvalerato	0.02	Contacto	—	Moderadamente persistente
Kadetrina	N.D.	Contacto	Altamente tóxico	Ligeramente persistente
Lambdacyalotrina	205	—	Irrita piel y ojos	—
Permetrina	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	—
Piretrina	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	Ligeramente persistente
Resmetrina	N.D.	Contacto	Ligeramente tóxico	Poco persistente
Teflutrina	4.190	—	Ligeramente tóxico	Poco persistente
Tralometrina	N.D.	Contacto e ingestión	Moderadamente irritante	Ligeramente persistente

I.D.A. = Ingesta Diaria Admisible

N.D. = No Determinada

Cuadro No. 5
Datos sobre la toxicidad de los ingredientes activo de insecticidas minerales y otros
cuyo uso es permitido en México.

INGREDIENTE ACTIVO	I.D.A. (mg/Kg)	MODO DE ACCION	CLASIFICACION TOXICOLOGICA	PERSISTENCIA
Aceite mineral	N.D.	Contacto	Tóxico en grandes cantidades	Poco persistente
Amitraz	0.09	---	Altamente tóxico	Se degrada rápidamente
Azcoyctotín	N.D.	---	Fatal si se ingiere	Poco persistente
<i>Bacillus thuringensis</i>	N.D.	---	---	---
Borax	N.D.	Ingestión	Ligeramente tóxico	Poco persistente
Cýromazina	0.02	---	Ligeramente tóxico	Poco persistente
Flumetralina	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	Ligeramente persistente
Hidrametionona	N.D.	Ingestión	Ligeramente tóxico	Poco persistente
Metoprene	15 mg/g	---	---	Moderadamente persistente
Quinometionato	N.D.	Contacto	Moderadamente tóxico	Poco persistente
Tiocyclam-hidrogeno xalato	N.D.	Estomacal y contacto	Tóxico por exposiciones continuas	Poco persistente
Trifluomurón	N.D.	---	Ligeramente tóxico	---

I.D.A. = Ingesta Diaria Admisible

N.D. = No Determinada

5.2.2. INSECTICIDAS PROHIBIDOS.

La producción de insecticidas es muy grande, existe una gran cantidad de principios activos, pero a un gran número de ellos se les considera, debido a sus características fisicoquímicas, como peligrosos para el medio ambiente en general. Como ejemplo están el aldrín, dieldrín, mirex, kepone, que son altamente estables, algunos lo son por semanas, meses e inclusive por años después de que fueron aplicados y su toxicidad es considerablemente elevada, según estudios en ratas, y se ha comprobado que el aldrín, dieldrín y mirex, desarrollan tumores y poseen efectos carcinógenos en ratas y ratones [48,74,127,145].

Otros de ellos que corresponden a los organofosforados (cianofós, dialifór, formotión, schradan), al ser inhibidores de la colinesterasa pueden considerarse peligrosos para el hombre, debido a que algunas veces estos pueden ser más sensibles a algunos de ellos comparándolos con los animales de experimentación, en los que se les ha comprobado dicho efecto tóxico [48].

Tomando en cuenta lo anterior, la SARH junto con la Secretaría de Salud y la Secretaría de Comercio, en el Catálogo Oficial de Plaguicidas de enero de 1993, proporciona una relación de insecticidas prohibidos para su importación, fabricación, formulación, comercialización y uso en México (Tabla No. 10).

Tabla No.10 [132].
Ingredientes activos de Insecticidas de uso prohibido en México.

Acetato o propionato de fenilmercurio	Erbón
Acido 2,4,5-l	Formotión
Aldrín	Fluoroacetato de Sodio
Cianofós	Fomisel
Cloranil	Kepone/clordecone
DBCP	Mirex
Dialiclor	Monuron
Dieldrín	Nitrofen
Dinitroamina	Schradan
Dinoseb	Triamifós
Endrín	

6. CARCINOGENESIS.

6.1. CANCER.

El cáncer, es el resultado de la proliferación sin control de células no diferenciadas de un tejido. Estas células crecen exponencialmente y pueden estar localizadas en una cierta zona o formar metástasis en todas las regiones del organismo, además el crecimiento de células no diferenciadas, alteran la organización de los tejidos donde se localizan [26,66,74].

El cáncer en latín significa "cangrejo" y en la actualidad tiene varios sinónimos los cuales ayudan a una mejor aplicación del término:

- a. **NEOPLASIA.** Formación de tejido nuevo que puede tener o no carácter de tumor.
- b. **TUMOR.** Se refiere a una inflamación o masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede al normal.
- c. **CARCINOMA.** Utilizado para nombrar ciertos tipos de cáncer que se da en los tejidos exteriores, membranas, mucosas y glándulas.

El cáncer puede manifestarse tanto en seres humanos como en todas las especies animales [78,142]. En el hombre puede presentarse a cualquier edad sin distinción de razas o sexo y puede producirse en cualquier órgano o tejido del cuerpo [70,78].

La frecuencia, distribución, geografía y comportamiento de tipos específicos de cáncer están relacionados con múltiples factores que incluyen sexo, edad, raza, predisposición genética y exposición a carcinógenos ambientales. De estos factores probablemente el último sea el más importante [33,78,115] debido a que estudio epidemiológicos proveen evidencias de que factores ambientales como las sustancias químicas, radiaciones y virus juegan un papel importante en la inducción de la mayoría de tumores en el hombre [54,78,157].

Las células que han sufrido transformación neoplásica, se dividen cuando y donde no deberían de hacerlo, proliferando en forma excesiva y forman tumores locales que pueden comprimirse o invadir las estructuras normales adyacentes [26,70,78], debido a que no obedecen los controles de retroalimentación que normalmente interrumpen el crecimiento y la reproducción celular después de que se han originado un número determinado de células [70].

La célula del cáncer no respeta los límites usuales de crecimiento celular debido a que probablemente no secreta ciertas sustancias las cuales se encargan de detener el crecimiento excesivo de las células normales. Además algunas de estas células son mucho menos adherentes entre sí comparadas con las normales, en consecuencia tienden a desplazarse por los tejidos, pueden entrar al torrente sanguíneo y con esto se transportan por todo el organismo en donde forman nidos para numerosos y nuevos crecimientos cancerosos [6].

El fenómeno anterior ocurre con las llamadas células madre tumorales, que son una pequeña subpoblación de células dentro del tumor y que conservan la capacidad de sufrir repetidos ciclos de proliferación y también de emigrar a sitios distantes del cuerpo para colonizar varios órganos en el proceso denominado metástasis [78], la cual es una cascada de niveles secuenciales vinculados que involucran múltiples interacciones tumor-hospedador [91]. Estas interacciones consisten en la invasión de la matriz que existe entre las células, por parte de las células.

Existen otros tipos de células que aunque también son cancerosas debido a que proliferan en forma anormal son incapaces de invadir tejidos vecinos y por consiguiente permanecen estrictamente localizados [26].

6.2. HIPÓTESIS SOBRE EL CÁNCER.

Con el transcurso del tiempo, se ha visto que el cáncer puede manifestarse por amplias y muy diversas causas; no obstante sea cual fuere lo que origina la enfermedad, la acción en todos los casos es sobre un sustrato genético común dentro de las células [157]. Existen dos tipos hipótesis principales que tratan de explicar el fenómeno tumoral.

La primera de las dos hipótesis, supone que el cáncer puede ser debido a la acumulación de mutaciones somáticas, de tal suerte que los fenotipos cancerosos más extremos serían el resultado de una serie progresiva de mutaciones. La segunda hipótesis sostiene que la mayoría de cánceres podrían originarse por la inserción de material genético nuevo, lo cual puede ser posible cuando las células normales son infectadas por virus tumorales [26].

Desafortunadamente ambas teorías no pueden dar una explicación satisfactoria para todos los tipos de cáncer que hasta el momento se conocen, aunque los procesos descritos en ambas hipótesis desempeñan un importante papel para tratar de explicar el origen de algunas clases de tumores [22,26,33].

6.2a. HIPOTESIS DE LA ACUMULACION DE MUTACIONES SOMATICAS.

Las bases genéticas de carcinogenicidad fueron originalmente establecidas por Voguel en 1914 con su teoría de mutación somática. Dicha hipótesis se basa en el hecho de que debido a la gran cantidad de células nuevas que se forman cada año y considerando que la replicación del ADN no puede llevarse a cabo con un 100% de fidelidad, puede ocurrir, que cuando un grupo de células se divide una de las células hijas puede presentar un error genético [33].

Los errores genéticos pueden ser originados por mutaciones en los filamentos cromosómicos del ADN, ya que con el tiempo la información transmitida puede dar origen a algún error en los procesos de transcripción y traducción del mensaje genético, pudiendo ocurrir desde el ADN a el ARN, o las enzimas u otras moléculas proteicas, entonces a estas células puede considerárseles como un riesgo potencial para el desarrollo del cáncer, puesto que existe una probabilidad progresiva de errores genéticos a lo largo de las divisiones celulares.

Si el daño al ADN y los errores en la replicación no son reparados durante el ciclo mitótico, estos permanecen y aparecen por consiguiente durante las subsecuentes generaciones de células [26,33,70].

Aunque podría decirse que es cuestión de azar el que se lleven a cabo mutaciones, esta probabilidad puede verse incrementada cuando una persona se pone en contacto con ciertos agentes químicos o físicos, los cuales puedan incrementar el número de divisiones celulares en una población normal de células, al incrementar la velocidad de la mitosis [33,70,78,157] o al alterar las bases pirimídicas que unen las dos cadenas que forman el ADN, ya sea porque son sustituidas, suprimidas o intercambiadas [33].

De esta forma la replicación celular, contribuye al proceso de carcinogénesis al proveer, indirectamente, oportunidades para que puedan ocurrir mutaciones somáticas.

6.2 b. HIPOTESIS DE LA INSERCIÓN DE MATERIAL GENÉTICO NUEVO.

La hipótesis que trata de explicar el origen del cáncer por la inserción del material genético, se apoya en el conocimiento de que los virus infectan las células del huésped y utilizan el material genético de éstos para su reproducción.

Dulbecco y otros investigadores, manifiestan que el material genético, es decir, ADN y ARN en los virus, era el responsable de la capacidad inductora de transformaciones cancerosas.

En los casos de virus ADN, el filamento ADN del virus puede introducirse directamente por sí mismo en uno de los cromosomas y causar con ello la mutación que podría dar origen al cáncer [26]. Con respecto a los virus ARN, aquellos que poseen la enzima llamada "transcriptasa inversa", transcribe el ADN a partir de ARN del retrovirus y cuando este proceso termina, el ADN transcrito se introduce por sí mismo en los cromosomas, integrándose a el material genético (genomas), dando lugar al cáncer [26,71,157].

Algunos investigadores [26], afirman que la capacidad de inducir transformación cancerosa, implicaba que cualquier virus tumoral contiene al menos una unidad de información genética (gen), responsable de su potencial carcinogénico, denominado "oncogen" [26,157]. Actualmente se sabe que no todos los virus tumorales poseen oncogenes, pero a pesar de esto, estos virus pueden transformar células aunque dicho proceso se lleve a cabo muy lentamente tras largos periodos de latencia.

6.2c. OTRAS HIPOTESIS.

Actualmente se habla de una hipótesis en la cual un fenotipo mutador puede estar asociado con el desarrollo del cáncer. Algunos investigadores han sugerido que las mutaciones espontáneas no son suficientes para explicar las múltiples mutaciones requeridas para la oncogénesis, por lo que proponen que un fenotipo mutador podría estar involucrado. Se dice que tal fenotipo está involucrado en los procesos de progresión y metástasis del tumor [22,93]. Un fenotipo mutador podría resultar de formas mutantes de proteínas involucradas en la replicación del ADN, de precursores del metabolismo del ADN, por segregación cromosómica o de formas aberrantes cuando al ser reparado el ADN se forma una unión errónea de las bases pirimídicas.

Otra hipótesis trata de explicar que el surgimiento del cáncer puede deberse a la inhibición de la comunicación intercelular. Se ha sugerido que la carcinogénesis en el hombre y animales de experimentación se lleva a cabo por múltiples procesos, involucrando una secuencia de pasos los cuales resultan en una progresiva pérdida de homeostasis del tejido. El intercambio directo célula a célula de pequeños iones y metabolitos que ocurre a través de las hendiduras de las uniones celulares juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis. En base a lo anterior se especula largamente que las hendiduras en las uniones de comunicación intercelular están involucradas en el proceso de carcinogénesis.

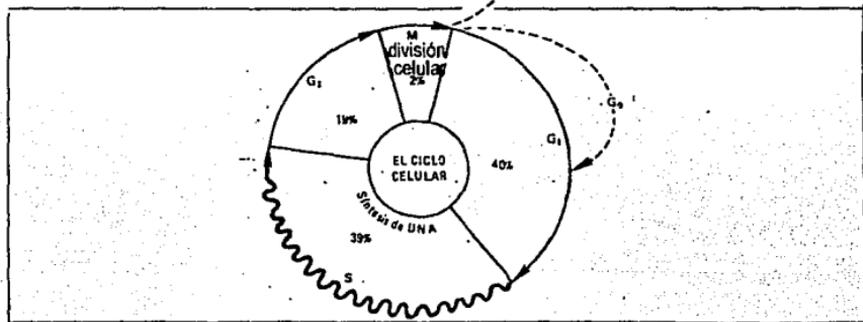
6.3. CRECIMIENTO Y REPRODUCCION CELULAR NORMAL Y ANORMAL

La reproducción celular es otro ejemplo del papel tan importante que tiene el sistema genético ADN en todos los procesos de la vida. Como la mayoría de los fenómenos celulares, la reproducción se inicia en el núcleo.

La primera etapa de la reproducción celular es la replicación (duplicación) del ADN en los cromosomas, evento que dura aproximadamente 4 horas. A esta etapa se le denomina fase S (síntesis). La fase G_2 está asociada con la síntesis de componentes celulares que se requieren para la mitosis seguida por la fase M (mitótica) que es el proceso por el cual la célula se divide en dos células nuevas, evento muy breve de la división celular. G_1 es la fase inicial del ciclo de una célula obligada a proliferar, esta fase guarda estrecha relación con la síntesis de las enzimas que se requieren para el funcionamiento y síntesis del ADN. Existe un compartimiento G_0 , en el cual las células se encuentran en un periodo de descanso. Todas las células normales o neoplásicas pasan por estas fases del ciclo celular (Figura No. 21).

Figura No. 21

Ciclo Celular.



Aunque los mecanismos por los cuales se lleva a cabo el crecimiento y la reproducción celular no son del todo conocidos, se sabe que algunas células crecen y se reproducen constantemente como las formadoras de sangre en la médula ósea, las capas germinativas de la piel y el epitelio del intestino, pero también muchas otras células del cuerpo no se reproducen en años como el caso de las células musculares y unas pocas células como las neuronas no se reproducen en toda la vida [70].

Si en un determinado momento hay insuficiencia de algún tipo de células en la economía, estos comienzan a crecer y reproducirse más rápidamente hasta que el cuerpo disponga nuevamente de un número adecuado de células. Se sabe muy poco del mecanismo por el cual se conserva el número adecuado de los diferentes tipos de células, sin embargo, estudios experimentales han demostrado que causan efectos de retroalimentación para detener o hacer más lento el crecimiento y la mitosis cuando se ha alcanzado un número adecuado de células. Estudios recientes, realizados por un grupo de investigadores, Elledge, Hopkins, Vogelstein (1992-1993), muestran evidencias de que en el control del crecimiento celular están involucrados ciertos genes supresores, siendo uno de los más importantes el p53, ya que se ha observado que la mutación en este gen contribuye al desarrollo de más del 50% de todos los cánceres humanos.

Estos investigadores aseguran que el paso de las células a través del ciclo celular depende de la actividad de las enzimas conocidas como "ciclin-dependientes de las quinasas", estas enzimas al unirse a determinadas proteínas actúan como inhibidores en cascada para ellas mismas, la cual interrumpe la división celular por lo que una mutación en la ciclina que inicia la inhibición, contribuye en el crecimiento anormal de la célula [77,98].

En cuanto a las dimensiones de las células, estas dependen casi totalmente a la cantidad de ADN en el núcleo, si no se produce duplicación del ADN, la célula crece hasta determinado volumen y después lo conserva [70].

Debido a que estos procesos no pueden llevarse a cabo con la perfección deseada, existe la probabilidad de que se presenten anomalías en el crecimiento y la reproducción celular. En el ciclo celular se considera que la fase G₁ presenta mayor sensibilidad para que suceda una anomalía en la reproducción celular, debido a que tiene gran relación con el control de la misma.

Radman y Wagner (1988), mencionan que tres procesos enzimáticos son los responsables para que pueda llevarse a cabo una alta fidelidad en la replicación del ADN. El primer proceso involucra la selección de cual de

los cuatro nucleótidos es agregado al filamento naciente, el segundo proceso involucra la "corrección de prueba" del nucleótido agregado más reciente y eliminándolo si este no es el complementario, el tercer proceso ocurre después de la síntesis e involucra la corrección de los errores que escaparon de los primeros dos procesos de corrección [122].

A pesar de los procesos de corrección en la replicación del ADN, probablemente una célula recién formada de cada 100 mil a unos pocos de millones tiene características mutantes (alteración de uno o más genes) [54], lo que ocasiona una formación neoplásica, siendo esta un crecimiento anormal. Puesto que aparentemente el crecimiento y la división celular de las células neoplásicas, se rigen bajo los mismos mecanismos por los que lo hacen las células normales, la anomalía en el crecimiento celular neoplásico reside en la pérdida de los controles de retroalimentación que normalmente interrumpen el crecimiento y la reproducción celular después de que un determinado número de células se han desarrollado.

Uno de los mecanismos para el crecimiento del tumor, involucra directamente la regulación del ciclo celular. En la genética del cáncer, se habla de reguladores positivos en los estados de transformación (oncogenes) o bien reguladores negativos (genes supresores de tumores). Los genes que controlan la decisión para iniciar la replicación del ADN son candidatos atractivos para los oncogenes o para los genes supresores dependiendo si tiene un rol estimulador o inhibitorio en el proceso [77].

6.4. CLASIFICACION DE TUMORES EN BASE A LAS CARACTERISTICAS DE SU PROLIFERACION.

Los grupos de células que proliferan de manera anormal pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y básicamente se les ha clasificado en tumores benignos y tumores malignos o cáncer, aunque hay tumores que pueden cambiar de un tipo a otro.

Los **tumores benignos**, son aquellos grupos celulares que no pueden invadir los tejidos vecinos y permanecen estrictamente localizados, proliferan de manera local, algunas veces crecen rápidamente y alcanzan un tamaño considerable, pero por lo general su crecimiento es lento por simple expansión, no pueden salir del sitio en el que se está desarrollando debido a que permanecen encapsulados por una capa de tejido conjuntivo. La estructura de estos tumores es similar a la del tejido del cual se deriva, los núcleos que forman el tejido benigno se dividen casi de manera normal, y tienen pocos cromosomas anormales [26]. Algunos ejemplos de tumores benignos son: los papilomas, adenomas, ganglioneuromas y fibromas, entre otros.

De forma contraria a un tumor benigno, el **tumor maligno o cáncer** posee una estructura muy desigual de la del tejido que lo origina, crece rápidamente y no permanece encapsulado, muestra muchas divisiones celulares y cromosómicas anormales. Puede invadir el tejido normal que lo rodea, alcanzar el torrente sanguíneo y el sistema linfático por lo que las células, con la propiedad de colonizar nuevos tejidos son diseminadas por todo el organismo [26,70].

Los distintos tipos de cáncer se clasifican principalmente en base a el órgano del que se han originado y por la clase de células afectadas con lo que dicha clasificación cuenta hasta un centenar de variedades de la enfermedad, por lo que se hizo necesario dividir esta clasificación en tres extensos grupos: carcinomas, sarcomas y leucemias [26].

Los carcinomas se originan en los epitelios que son capas de células que recubren la superficie del cuerpo y que cubren las diferentes glándulas. Los sarcomas se originan en las estructuras de sostén como el tejido fibroso y los vasos sanguíneos. Las leucemias y los linfomas se originan en las células hematopoyéticas de la médula ósea y de los linfodos. Los cambios cromosómicos en el cáncer humano y leucemia están casi siempre confinados a las células afectadas y no se presentan en otras células somáticas (linfodos y fibroblastos de la piel) [131]. Los términos carcinoma, sarcoma y leucemia, se utilizan para nombrar tres formas de carcinogénesis fundamentalmente distintas.

6.5 CARCINOGENESIS.

La carcinogénesis es el proceso por el cual comienza la formación de un cáncer, y se lleva a cabo a través de múltiples pasos tanto en el hombre como en animales de experimentación [33,142,157]. Este proceso necesita de períodos de tiempo muy largos para que se lleve a cabo, pudiendo ocupar la mayor parte de vida del individuo [157]. Los pasos por los cuales se realiza el proceso de carcinogénesis incluyen la iniciación, promoción y progresión [33,54,157].

6.5 a. PROCESO DE INICIACION.

La iniciación o conversión neoplásica aparece como un paso irreversible en el cual la célula normal es alterada o transformada en una célula neoplásica, al ser dañado el ADN de forma natural o por la influencia de

algún agente carcinógeno [33,157], pero si el proceso se detiene en este paso, es incapaz de provocar el crecimiento de un tumor.

6.5 b. PROCESO DE PROMOCION.

La promoción es el paso siguiente de la iniciación. Después de que la célula neoplásica se ha generado, esta lleva a cabo un proceso progresivo para formar un tumor. Este proceso de la carcinogénesis parece ser un proceso ininterrumpible y dicho proceso parece resultar de una variedad de factores , entre los que se encuentran la citotoxicidad, inhibición de la diferenciación celular, inmunosupresión, mitogénesis e inhibición de la comunicación intercelular [26,33,54].

6.5 c. PROCESO DE PROGRESION.

La progresión es la transición genética que sufre un tumor benigno para transformarse completamente en tumor maligno [33]. Cuando se llega a este paso se inicia una propagación con la cual se incrementa la cantidad de células neoplásicas [54], las cuales tienen la capacidad de seguir dividiéndose.

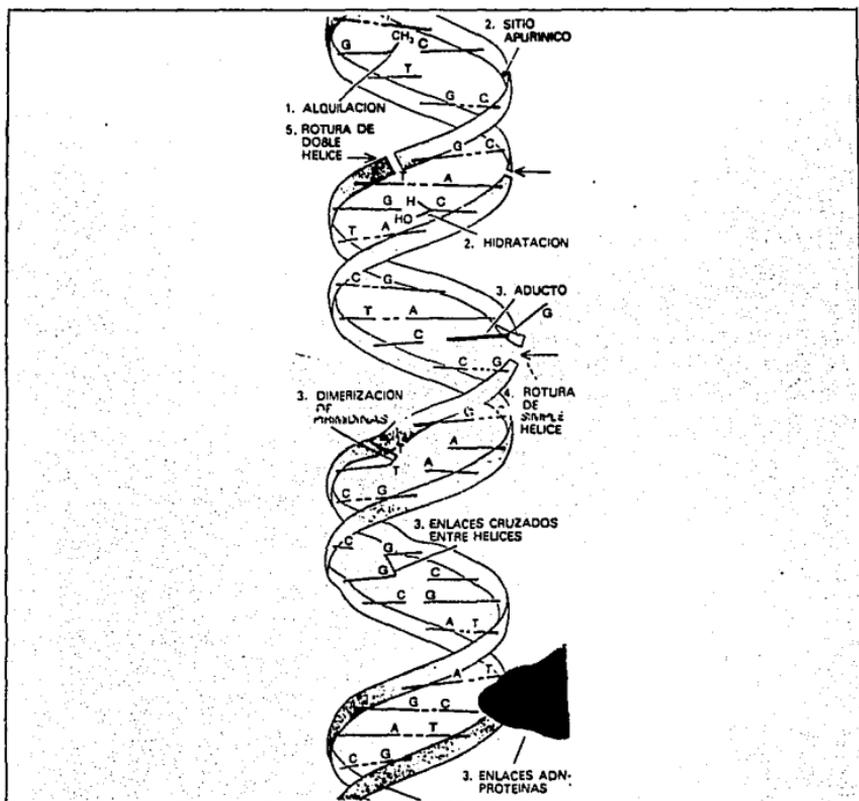
6.5.1. EL ADN Y LA CARCINOGENESIS.

La vida de un organismo y su continuidad de generación en generación, depende de la estabilidad a largo plazo de la información genética cifrada en la doble hélice del ADN. Las cadenas de la doble hélice están constituidas por nucleótidos, cada uno de ellos consta de una base, un azúcar y un grupo fosfato. Las bases son de cuatro tipos: dos purinas y dos pirimidinas; las purinas son la adenina (A) y la guanina (G), las pirimidinas son la citocina (C) y la timina (T). Las bases de una cadena se unen por enlaces de hidrógeno a las bases de la otra cadena para formar la doble hélice del ADN. Estas bases se unen de manera complementaria, es decir, la adenina solo se une a la timina y la guanina a la citocina [26,122].

Durante la replicación celular, cada cadena sirve de molde para fabricar una cadena "hija". En la recombinación genética, las cadenas de ADN se rompen y las regiones homólogas se unen para dar lugar a nuevas combinaciones de genes [26], pero cuando el ADN es dañado y los mecanismos para reparar las lesiones que presenta no son efectivos, puede ocurrir la muerte de la célula y en algunos casos la mutación resultante, puede conducir al cáncer [26,33], ya sea por estas células o por sus precursoras inmediatas [54].

Las lesiones que aparecen en el ADN pueden ser originadas de forma natural, debido a que el proceso de transcripción y traducción no es infalible, o pueden ser causadas por mutágenos químico o físico [22,26,122,157]. Las lesiones más comúnmente observadas son: la incorporación de una base incorrecta o alterada [26,54,122,157], distorsión en la forma de la doble hélice [26,157], acoplamiento imperfecto de las bases [157], y la supresión de alguna base [26] (Figura No.22).

Figura No. 22
Lesiones más comúnmente observadas en el ADN [26].



6.5.2. LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS Y EL CÁNCER.

Algunas sustancias químicas han sido reconocidas como factores etiológicos de carcinogénesis en el hombre. Por años se han llevado a cabo estudios en animales de experimentación para identificar carcinógenos químicos y delinear los mecanismos por los cuales causan cáncer.

Algunas sustancias químicas que han sido identificadas como carcinógenos en el hombre, han demostrado ser genotóxicos en animales de experimentación al realizar ensayos a corto plazo; otras resultan ser mutágenos potentes [33,157]. Se ha sugerido que puede haber más de un mecanismo de acción que involucra a la carcinogenicidad de los químicos. Weisburger y Williams (1980), han propuesto una clasificación en la cual dividen en dos grandes categorías a los carcinógenos: Genotóxicos y epigénicos.

Los **carcinógenos genotóxicos**, reaccionan covalentemente con el genoma, produciendo efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos. Los **carcinógenos epigénicos**, no dañan directamente al genoma, pero ejercen sus efectos de otra forma como es la inmunosupresión, alteración en el balance hormonal, etc.

Los carcinógenos genotóxicos, pueden ejercer sus efectos e una sola dosis o por exposiciones a dosis bajas, en cambio los carcinógenos epigénicos, generalmente requieren de exposiciones prolongadas a altas dosis para que puedan manifestarse sus efectos [99].

Un **carcinógeno** es un agente, una sustancia o mezcla de sustancias que incrementan la incidencia de cáncer.

Las sustancias químicas genotóxicas, interactúan directamente con el ADN causándole daño, esto es debido a que son activadas metabólicamente y sus intermediarios reactivos se unen al ADN, formando aductos ADN los cuales causan el daño y finalmente llevan al cáncer [22,33,157]. Algunas otras sustancias distorsionan su conformación y sus funciones durante la replicación y transcripción [157].

Las sustancias químicas en relación a su reactividad se pueden clasificar en dos grupos [151]:

- a. **Carcinógenos directos.** Son sustancias electrofílicas que reaccionan directamente con los compuestos celulares.

b. Precarcinógenos. Estas sustancias son metabolizadas en las células para dar a su vez, metabolitos electrofílico que son los que interactúan con las diferentes moléculas celulares. A estos metabolitos se les denomina carcinógenos finales.

Los carcinógenos directos y los carcinógenos finales interactúan con proteínas, ARN, ADN y otras moléculas [115], los mecanismos están íntimamente relacionados con fenómenos de expresión genética y se sugiere que la alteración de estas moléculas es la base de la transformación celular [151].

La administración de grandes cantidades de químicos afectan la respuesta celular, así como la activación de la acción metabólica en el organismo. Cuando no se lleva a cabo la reparación de los posibles daños en el ADN, puede ocasionarse toxicidad celular afectando también la regeneración proliferativa y a su vez esto afecta la respuesta de carcinogenicidad [33].

Las sustancias químicas no genotóxicas, no provocan una activación metabólica que de lugar a intermediarios reactivos, por lo que no tienen una acción directa sobre el ADN. El mecanismo de estas sustancias por el cual pueden incrementar la incidencia de cáncer, es a través del aumento en el número de divisiones celulares [33] debido a esto, la posibilidad de que se produzcan mutaciones en las células se ve incrementada, consecuentemente también el riesgo de que se produzca cáncer [26,33,91].

Teóricamente, el modelo de iniciación-promoción-progresión, involucra primeramente la administración por un corto período de un agente genotóxico para la activación, con lo cual la transición que involucra la transformación de una célula normal a una neoplásica, se ve acelerado. La promoción involucra la administración de un agente no genotóxico, causando la expansión de la población neoplásica. En la progresión, el tumor benigno se vuelve maligno.

Las sustancias químicas pueden producir cáncer solo bajo ciertas circunstancias las cuales pueden estar relacionadas a la dosis, la especie expuesta y al mecanismo de acción de esas sustancias [33].

Una sustancia que es mutagénica a corto plazo, no necesariamente trae consecuencias mutagénicas en un organismo sano, posiblemente por diferencias en la activación o debido a la inactivación metabólica de las sustancias o por otras causas. Sin embargo, sí puede considerársele con potencial para la producción de

cáncer. Las que incrementan la proliferación celular se consideran sospechosas en el aumento del riesgo para causar cáncer debido a que al aumentar el número de divisiones celulares, también aumenta el riesgo de una posible mutación en la replicación del ADN conllevando a la proliferación del cáncer.

La toxicidad celular, la proliferación celular o la mutagenicidad, no necesariamente están relacionadas con el proceso de carcinogenicidad, solo refuerzan el punto de que la carcinogenicidad es compleja e involucra considerables interacciones entre diversas variables biológicas [33].

Cuadro 6.

Insecticidas que son presuntamente mutágenos y carcinógenos.

Promotores	Inhibidores de la comunicación intercelular	Mutágenos	Carcinógenos	Causantes de enfermedades hematopoyéticas
Cloradano DDT Endosulfán Endrín Heptaclor Mirex	Clordano Dicofol DDT Endosulfán Heptaclor Lindano Toxafeno	Azinfos metil Demeton Diazinon Dimetoato Disiton Fenotión Malatión Metidatión Metil paratión Oxidemetón metil	Derivados N-nitrosos Aldicarb Baygón Carbanti Carbofurán Metomilo Organofosforados: Malatión Diazinon	Azinfos metil Clorpirifós Coumafós DDT Diclorvos Dioxatión Fosmet Forato Lindano Metil paratión Metoxiclor Paratión Triclorfón

7. INSECTICIDAS CON EFECTOS CARCINOGENICOS.

7.1. INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS.

Los insecticidas organoclorados, por décadas, han sido ampliamente utilizados en la agricultura, a pesar de que la gran mayoría se encuentran como contaminantes ambientales, incluso, estudios realizados en animales de laboratorio han comprobado que algunos de ellos son carcinógenos, por tal motivo se han desarrollado una serie de estudios, con la finalidad de elucidar el o los mecanismos por los cuales estos insecticidas ejercen sus efectos carcinogénicos.

Los estudios que se realizan para la determinación de la mutagenicidad se lleva acabo en cultivos celulares, sistemas bacterianos, animales de laboratorio y mediante estudios epidemiológicos en el hombre.

Manslansky y Williams (1981), de acuerdo con la designación de Weisburguer (1980), para clasificar a los químicos carcinogénicos, en base a su mecanismo de acción, sugirieron que los insecticidas organoclorados policíclicos son compuestos carcinógenos epigénicos, los cuales producen sus efectos a través de células neoplásicas preexistentes [99,144], y no por actuar directamente sobre el genoma celular.

Ambos investigadores llegaron a esta conclusión al realizar estudios *in vitro*, utilizando hepatocitos de ratas, ratones y hámsters en ensayos de reparación de cultivos primarios de hepatocitos (HPC)/DNA, dicho cultivo utiliza células hepáticas jóvenes normales, las cuales mantienen su capacidad de metabolizar al xenobiótico por lo que según Manslansky, es un método adecuado para determinar la genotoxicidad de estos insecticidas. En dichos estudios al adicionar clordano, heptaclor, endrin y mitrex a los cultivos ya mencionados, a concentraciones de 10^{-1} hasta 10^{-6} , estos investigadores observaron que el ADN dañado, previamente de forma genotóxica, fué reparado adecuadamente en los cultivos celulares, a pesar de la presencia de los insecticidas, demostrando así que estos no actúan sobre el ADN. Tal recuperación fué máxima en hámsters, intermedia en ratas y mínima en ratones.

De acuerdo a los resultados obtenidos se sugirió que el efecto carcinógeno de estos insecticidas, en animales de experimentación, parece ser el reflejo de un mecanismo epigénico (inducción de tumores por un promotor) y no por una acción genotóxica (iniciadora) [99,144,154].

Apoyando la teoría de Williams y Manslansky, Telang (1982), menciona que cuando una sustancia química como es el caso de un gran número de insecticidas organoclorados, solo producen tumores hepáticos, esta clase de carcinógenos carecen de habilidad para dañar al ADN por lo cual, considera a estos químicos como promotores de tumores y no como iniciadores.

El desarrollo de más estudios comprobando lo anterior ha dado la pauta para considerar que los insecticidas organoclorados, por sí mismos no son capaces de producir cáncer de una manera espontánea, es decir que necesitan de la preexistencia de células anteriormente dañadas ya sea genéticamente o por factores ambientales, para que por medio de ellas, puedan producir sus efectos carcinogénicos [99,144,145]. Por tal razón, a estos insecticidas se les considera como promotores y no como iniciadores de neoplasias.

Los promotores de tumores, son agentes que actúan para facilitar el desarrollo de células tumorales latentes. Mecanicamente los promotores operan después de iniciado el proceso por el cual la célula normal es convertida a célula tumoral y en base a esto, se asume que un promotor podría no ser carcinógeno, esto se ha podido comprobar en investigaciones realizadas con químicos carcinógenos promotores de tumor en piel, en los cuales dicho promotor por sí mismo es incapaz de producir el tumor [18].

El efecto promotor de estos insecticidas se ha podido comprobar por una serie de estudios en los cuales, al ser administrados después de un inductor de la carcinogénesis, se ha visto un incremento en la incidencia de neoplasias, esto sucede con insecticidas como el clordano, heptaclor, DDT y endosulfán [11,145,160].

La administración oral en ratas con estos 4 insecticidas ensayados por separado, después de que han recibido dietilnitrosamina la cual produce adenomas y carcinomas en el hígado, muestran un claro incremento en la incidencia de tumores, principalmente hepáticos, mientras que cuando son administrados sin la dietilnitrosamina, hay ausencia total de neoplasias, mostrando con esto que son incapaces de formar tumores; por otra parte, cuando la administración de estos insecticidas se realizó antes de la dietilnitrosamina, el número de tumores observados, es menor que cuando la administración se lleva a cabo a la inversa, lo cual indica que los insecticidas al no formar tumores, la presencia de estos fue únicamente a causa de la dietilnitrosamina [74,145,160].

En otros ensayos al ser administrado el DDT junto con la 2-acetaminofluorano, conocido químico carcinógeno [32,145], la respuesta promotora también se vió incrementada. Williams (1981), menciona que el efecto promotor de estos insecticidas podría ser debido a que los controles homeostáticos que regulan los procesos del crecimiento, tanto en células normales como neoplásicas, son alterados por los promotores de tumores y de esta forma se inicia un crecimiento celular incontrolable [99,145,159,160]. Cabe señalar que en aquellas especies de animales que presentan una alta incidencia de neoplasias espontáneas, estos insecticidas resultan ser más tumorigénicos [53,99,160], puesto que tienen muchas células neoplásicas preexistentes disponibles para que se lleve a cabo la promoción, manifestándose consecuentemente las neoplasias [160].

En base a lo anterior, se ha asumido que estos insecticidas son epigénicos, lo cual lleva a desarrollar estudios más exhaustivos a este respecto con el fin de determinar el o los mecanismos epigénicos con los que estos insecticidas llevan a cabo el efecto promotor. Se habla de que la cooperación metabólica juega un rol importante, consecuentemente la inhibición de la comunicación intercelular puede estar relacionada con la carcinogénesis de los insecticidas organoclorados.

Un ejemplo de la cooperación metabólica en cultivos celulares involucra la transferencia de un producto metabólico de la célula competente a la célula deficiente. Algo similar podría suceder con el DDT, puesto que cultivos celulares de hígado de rata al estar expuestos durante dos días con este insecticida, inhibe la cooperación metabólica entre las células hepáticas [159]. Siguiendo este lineamiento hay evidencias de que el DDT y algunos insecticidas análogos inhiben la cooperación metabólica entre los cultivos celulares de fibroblastos pulmonares de hámsters (V-79), y los cultivos de células que contenían la enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferasa (HGPRT) [144,154,159]. En una función normal, la HGPRT-competente transforma a la 6-tioguanina a su forma tóxica y la transfiere a las células HGPRT-deficiente, con lo cual dicha forma tóxica inhibe el desarrollo celular de estas últimas [144]. En este caso específico, las células V-79 son las HGPRT-deficientes y las HGPRT-resistentes son las células competentes, por lo cual el número de colonias de las células V-79 se ven disminuidas, pero cuando a estas se les adicionan los insecticidas bromopropilato, DDT, clorpropilato, clorbencilato, fenarinol y dicofol a concentraciones de 1, 2, 4, 6 y 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, después de varios días el conteo de colonias en las células V-79 muestran un incremento en la formación de colonias de una manera dosis-dependiente, lo cual quiere decir, que estos insecticidas inhiben el transporte de la forma tóxica de la 6-tioguanina, por lo que se produce una recuperación en la capacidad de formación de

colonias por parte de las células V-79 [154]. Estudios similares se han realizado con los insecticidas **clordano** y **heptaclor** con resultados similares.

Telang, afirma que la inhibición en la cooperación metabólica producida por estos insecticidas, no se lleva a cabo a través de la alteración del espacio intercelular de las células hepáticas, lo cual comprobó al observarlos microscópicamente, por lo que la recuperación en la formación de colonias no es debida a la disrupción del contacto entre las células, por lo que sugiere una posible implicación de la naturaleza lipofílica de esas sustancias [144].

Varios investigadores coinciden en que el mecanismo por el cual se presenta la inhibición en la cooperación metabólica, puede ser debida a la acumulación de estas sustancias en las membranas celulares, perturbando las funciones normales de estas y consecuentemente podría verse inhibida la cooperación metabólica celular [154,159]. Williams (1981), menciona también que si la cooperación metabólica celular *in vitro* e *in vivo*, involucra la transferencia de productos metabólicos entre las células, y el proceso que regula el crecimiento celular se rige bajo estas condiciones, la comunicación intercelular juega un papel importante en la carcinogénesis. Por tal razón se propone a la inhibición de la comunicación intercelular como un mecanismo no mutágeno por el cual los insecticidas organoclorados ejercen sus efectos carcinógenos [159].

Las células en organismos multicelulares se comunican por diferentes maneras, una de ellas es el intercambio directo de moléculas entre el citoplasma de una célula a la contigua, a través de canales localizados en las hendiduras de unión. Este tipo de comunicación se ha visto que tiene una importancia significativa en los procesos de homeostasis, proliferación y diferenciación celular [18,81,129,143,144].

Las hendiduras de unión están formadas por canales que se encuentran en el interior de las proteínas hexaméricas estructurales de las células, las conexiones presentes en cada una de las células llevadas a cabo por estas proteínas, forman un poro entre el citoplasma de las dos células. A través de estos poros, pueden pasar moléculas polares cuyo peso molecular debe ser menor a 1.5 KD. Los estudios celulares en diferentes órganos y especies animales han revelado la existencia de una familia de proteínas que unen a una célula con la otra y de este modo forman esos canales. Conocer el mecanismo que regula la formación y la entrada de moléculas a estos poros, es importante para comprender el papel que tienen las hendiduras de unión en la comunicación celular [129].

Las investigaciones realizadas *in vivo* e *in vitro*, indican que el control aberrante de la comunicación intercelular en las hendiduras de unión, (GJIC, Gap Junctional Intercellular Communication), pueden repercutir en el desarrollo de tumores y cánceres [63,99,129,143,154, 162]. En base a esto si un proceso tan importante como la homeóstasis es inhibida, el proceso de transmisión de moléculas normales o neoplásicas se interrumpe, con lo cual se inicia la proliferación y crecimiento descontrolado de las células neoplásicas latentes, al verse reducida su capacidad de comunicación intercelular, el potencial metastásico se ve incrementado [71,129].

Las sustancias químicas promotoras de tumores, han mostrado que inhiben la comunicación intercelular en las hendiduras de unión (GJIC), en células *in vivo* e *in vitro*. Aunque el mecanismo exacto por el cual se lleva a cabo la regulación de la GJIC, no está bien establecido, esta puede estar relacionada a diversas causas, de acuerdo con el tipo de inhibidor o en base a las estructuras biológicas que afecta [129,143].

Diversos estudios han mostrado que varios insecticidas organoclorados, inhiben la comunicación intercelular de una manera dosis-dependiente [18,144,154] y de acuerdo al momento en que dicha inhibición ocurra, será el daño causado por estas sustancias. Si algún plaguicida inhibe la comunicación intercelular durante el período de organogénesis, puede resultar embriotoxicidad o teratogénesis, si la inhibición ocurre en el tejido, el cual ha sido afectado posteriormente por un mutágeno o carcinógeno, ocurre la promoción de un tumor, pero si la inhibición se da en el SNC, resultan efectos neurotóxicos [18].

De acuerdo a la bibliografía revisada, de los insecticidas cuyo uso se permite en México, los ingredientes activos que inhiben la comunicación intercelular en las hendiduras de unión son el **dicofol**, **clordano**, **lindano** y **toxafeno**. Se especula que el **endosulfán** podría tener esta propiedad inhibitoria, debido a que está estructuralmente relacionado con el **heptaclor** y el **clordano**.

La inhibición de la comunicación celular por parte del **heptaclor** y **clordano**, ha sido establecida por varios investigadores, de entre ellos Telang (1982) y Manslansky (1981), realizaron ensayos en cultivos celulares hepáticos y en hepatocitos primarios de ratones y hámsters, respectivamente. Estos estudios se llevaron a cabo mediante ensayos que involucraban la cooperación metabólica existente entre los cultivos celulares y de acuerdo a los resultados obtenidos, se afirma que ambos insecticidas inhiben la comunicación intercelular, a causa de su alta liposolubilidad ya que gracias a esto pueden depositarse en las membranas celulares, impidiendo que estas realicen adecuadamente sus funciones [5,144].

Uno de los insecticidas más estudiados es el DDT, debido al impacto ambiental que acompaña a su aplicación. Se ha observado que en fracciones de hígado de ratas, teñidas fluorescentemente y a las cuales se les administró previamente 5, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ de DDT, durante dos semanas, se inhibía la GJIC hepática. El ensayo se realizó mediante la localización de proteínas conexina 32 (Cx32) y conexina 26 (Cx26), al teñir el hígado con microinyecciones de colorante fluorescente, la transferencia de color mostró un decremento, observada por la disminución en la expansión del colorante a dosis de 25 y 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$, el decremento en el tamaño de la mancha está probablemente relacionado al decremento de la comunicación intercelular en las hendiduras de unión. Se dice que el DDT podría estar unido a la proteína multifuncional Calmodulina e inhibir la actividad de la bomba $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ATPasa, en las células V79 [143] Wangard, menciona que la naturaleza de la inhibición de la comunicación intercelular podría estar relacionada con la concentración intercelular del calcio, AMPc y proteinquinasa, por lo que el DDT podría incrementar el flujo y producir un decremento en el flujo de calcio [143,154].

En otros estudios similares, la inhibición de la comunicación celular entre células embrionarias de hámster y líneas celulares hepáticas de hámster, involucran a las proteínas conexina 43 y conexina 32, puesto que al exponerlas al DDT a concentraciones de 0.001, 0.1, 1.0, 10 y 100 μM , estas proteínas, al ser observados sus bordes microscópicamente, se apreció una reducción, pérdida o relocalización de estas proteínas. A simple vista esto se observaba por la reducción en el número de manchas o por su relocalización, de manera dosis-dependiente [129].

Con el endosulfán también se ha comprobado esta propiedad. Mediante ensayos de transferencia de color a través de las hendiduras celulares, entre las células hepáticas de hámster (V7) y células hepáticas de rata (WB). Resultando una completa inhibición en la transferencia de color de las células V7 a las células WB [57].

Los diferentes estudios realizados con estas y otras sustancias inhibitoras de la comunicación intercelular, muestran que no siempre existe una relación entre esta y la actividad promotora de tumores, pero también se ha observado que este efecto inhibitorio está presente en numerosos químicos promotores de tumores [172,138].

Aunque diversos estudios han mostrado que la mayoría de los insecticidas organoclorados actúan por un mecanismo epigénico, resultando con ello ser promotores y no iniciadores de la carcinogénesis, también se han realizado investigaciones sobre la mutagenicidad de estos compuestos. Existen algunos estudios que afirman

que estos compuestos son mutágenos. Markarian (1966), reporta un escaso efecto mutágeno del DDT en mamíferos; otros investigadores reportan que existe una relación dosis-respuesta, en el grado de mutagenicidad. Tzoneva-Maneva (1971), observó que el porcentaje de metafases con daño estructural en cromosomas se incrementa con el aumento en las dosis de lindano, administradas a roedores [74].

En contraste, otros investigadores, afirman que aquellos compuestos, como es el caso de algunos insecticidas organoclorados, que solo producen hepatocarcinomas en animales de experimentación presentan poca habilidad para dañar el ADN [63,144,158]. Conney (1967), afirma que este tipo de compuestos lipofílicos son inductores de monooxigenasas microsomales, las cuales son las responsables en el aumento de incidencias neoplásicas, principalmente entre ciertas especies de ratones [145].

Los estudios que se han realizado para determinar la mutagenicidad en algunos insecticidas organoclorados como el heptaclor, clordano, DDT, DDE, endrín y merex, han proporcionado evidencias de que no tienen propiedades mutágenas [63,154,160]. Williams (1984) y Manslansky (1981), reportan que el clordano y heptaclor muestran, en estudios a largo plazo, que no afectan al ADN, inclusive en aquellos ensayos donde se han utilizado células hepáticas, ya que el hígado es uno de los órganos más sensibles a los efectos de estos compuestos [160].

Esto también fué comprobado por otros investigadores que han llevado a cabo sus estudios de forma individual. Tong (1982), utilizó líneas epiteliales de hígado de rata, las cuales contenían Hipoxantina-guaninafosforibosil transferasa (HGPRT). Las líneas celulares fueron expuestas a los compuestos por 72 hrs., se mantuvieron y subcultivaron por 18 días para que aparecieran los posibles efectos mutágenos, después fueron sembradas agregando 6-tioguanina (TG), para obtener 6-tioguanina mutante. Las colonias celulares fueron teñidas y contadas. Se utilizaron benzo [a] pireno y 7,12-dimetil benzo[a]antraceno como controles, debido a que son compuestos lipofílicos y al igual que los insecticidas ensayados necesitan de activación metabólica para producir sus efectos. En este ensayo de mutagenicidad resultaron no mutágenos a concentraciones de 10^{-4} M, ambos insecticidas, en cambio ambos controles, a concentraciones de 10^{-6} M, incrementaron la incidencia de mutaciones 5 y 50 veces para el benzo[a]pireno y 7,12-dimetil benzo[a]antraceno, respectivamente [136].

Este ensayo es muy sensitivo para detectar el potencial mutágeno de diversos compuestos incluyendo a aquellos que requieren de activación metabólica. Datos anteriormente obtenidos sobre mutagenicidad, en otros

cultivos celulares, también han demostrado el escaso efecto mutágeno por parte de estos insecticidas. En estudios que utilizan el ensayo denominado reparación de ADN en cultivo primario de hepatocitos (HPC/DNA repair assay), el **clordano** y **heptaclor** resultaron ser inactivos [53,57].

Estos cultivos pueden tener hepatocitos ya sea de ratas, ratones o hámsters, debido a que estas tres especies de roedores, presentan diferentes susceptibilidades a los efectos tumorogénicos con los insecticidas organoclorados [57,99,144].

Utilizando estos medios de cultivo, algunos investigadores han demostrado que los insecticidas organoclorados policíclicos, carecen de efectos genotóxicos. Williams(1979,1980), al recolectar datos sobre efectos mutagénicos en mamíferos, encontró que existe ausencia de una respuesta genotóxica por parte de una amplia variedad de plaguicidas organoclorados [158].

Algunos datos concernientes al efecto de los insecticidas organoclorados en cromosomas humanos, no muestran incremento en la frecuencia de células las cuales contengan aberraciones cromosómicas en cultivos celulares de leucocitos humanos, al ser expuestos *in vivo* estos individuos, a dicha familia de insecticidas. El **clordano** y **heptaclor**, en ensayos de mutagenicidad, han dado resultados negativos en estudios a corto plazo, debido a que no muestran ningún efecto sobre el ADN, incluyendo en cultivos celulares u órganos en donde éstos insecticidas han resultado ser promotores de tumores [160].

Becak (1975), reporta un incremento en el número de cromátides con lesiones. En un grupo de 42 hombres, los cuales estuvieron ocupacionalmente expuestos por diez años a varios insecticidas, incluyendo al DDT, con la sangre de estos individuos, se realizaron cultivos celulares de linfocitos, y se analizaron 50 metafases por cada individuo y en un total de 3400 células, las aberraciones encontradas fueron hendiduras en los cromosomas, separación de cromátides, acentricidad y rearrreglo de cromátides.

En otro estudio se analizaron muestras sanguíneas de individuos, los cuales estaban en contacto directo e indirecto con el DDT, de los 66 sujetos expuestos y de los 25 sujetos control, al analizar 50 metafases, solo se observó un cromosoma dicéntrico y dos rearrreglos, pero la dicentricidad se encontraba presente en una célula de uno de los individuos control, lo cual muestra que no se produce un incremento en el número de aberraciones cromosómicas con el DDT. Aunque, algunos investigadores afirman que en este tipo de estudios, dichos

resultados pueden deberse a que generalmente la mayoría de los linfocitos utilizado en el estudio, pueden encontrarse en la fase G₁ o en la síntesis del ADN, por lo que las aberraciones en cromátides y cromosomas, no pueden ser observadas.

Por otro lado, se ha visto que individuos, que se encargaban de fabricar, embazar y transportar el insecticida **DDT**, presentan concentraciones hasta tres veces mayores que aquellos que laboraban en el mismo lugar, pero sin tener contacto directo con éste insecticida. En pruebas de mutagenicidad realizadas con estos individuos expuestos directa e indirectamente al **DDT**, podría esperarse que las lesiones fueran mayores o que fueran más fácilmente detectables, en aquellos expuestos directamente al insecticida, pero esto no sucedió, con lo cual no puede afirmarse con certeza que el **DDT** cause mutagénesis [108].

Los resultados negativos obtenidos en los diferentes estudios sobre mutagenicidad, sugieren que estos insecticidas no son carcinógenos genotóxicos, apoyando más la aseveración de que estos insecticidas actúan por medio de un mecanismo epigénico para ejercer el efecto promotor de tumores [99,144,145,159].

Los insecticidas organoclorados están principalmente asociados, con la incidencia de tumores hepáticos, más que de otros tipos. Se ha reportado que el **DDT**, **clordano** y **heptaclor**, son inefectivos para promover cáncer en estomago y pulmón de ratones (Williams y Numoto, 1984) [18]. El **clordano** y **heptaclor** producen neoplasias en ratones pero no en ratas.

En ratones la incidencia de tumores hepáticos, se ha visto incrementada, cuando a estos ratones, después de iniciada la carcinogénesis, se les administra **DDT**, β y γ -hexacloruro de benceno (20 mg/Kg/día), e inclusive algunos de estos tumores presentaban propiedades invasivas. El efecto promotor del **DDT** se ha comprobado en ratas a las cuales se les ha inducido la carcinogénesis con 2-acetilaminofluorano o dietilnitrosamina, debido a que después de que se les ha administrado dicho insecticida, la respuesta se ha visto incrementada [17,74,145].

En base a lo anterior se menciona, que algunas especies de animales u órganos, son selectivos, lo cual es un rasgo característico de carcinógenos epigénicos. Al administrar **DDT**, **clordano** y **heptaclor**, a ratas a las cuales se les inició la carcinogénesis, se observó que la incidencia de neoplasias era únicamente en el hígado y no en

otro tipo de órganos [11,160], lo mismo sucede con el **endosulfán**, el cual es estructuralmente análogo a estos insecticidas [57].

Es posible que la formación de un tumor ocurra seguida de hepatotoxicidad crónica. Graso (1977), ha propuesto que la ingestión a largo plazo, de una hepatotoxina, en ratones, puede resultar en muerte celular, seguida por una proliferación de células, la cual culmina en la formación de focos de hiperplasia o nódulos. Este proceso se considera secundario, debido a que la inducción del tumor puede ser el resultado de una necrosis o hiperplasia celular parenquimal [47].

Los nódulos son lesiones proliferativas focales, los cuales alteran la arquitectura normal del hígado. Estas lesiones son particularmente características de ciertas especies de ratones, principalmente cuando han sido expuestos a compuestos organoclorados. Algunos de estos nódulos pueden transformarse, progresar y formar lesiones hepatocelulares benignas y/o malignas [17,53]. Por tal motivo la alteración o inducción de estos focos hepatocelulares son tomados como señal de un desarrollo neoplásico [53,57,160].

Se ha visto que los tumores hepáticos producidos por los insecticidas organoclorados en ratones, son fundamentalmente diferentes de aquellos producidos por químicos carcinógenos "verdaderos", pero son similares o idénticos a tumores "espontáneos" en algunas razas de ratones [53,57].

Debido a la incidencia que muestran los insecticidas organoclorados de aumentar la proliferación de tumores hepáticos, se especula que inducen el sistema microsomal hepático monooxigenasa, en mamíferos, de tal suerte que la inducción enzimática microsomal podría deberse a la presencia o incremento de tumores, aunque existen ciertas controversias a este respecto [145].

La actividad enzimática puede verse alterada de diferentes maneras ya sea en su actividad o en su composición (incremento o decremento). Essigman (1981), menciona que la actividad de la glucosa-6-fosfatasa (G6Fasa), parece ser buen indicio para detectar nódulos hiperplásicos en ratones, en los cuales la actividad decrece extraordinariamente. Esta enzima está presente en el retículo endoplásmico liso y rugoso de células hepáticas normales. Un aumento relativo en el nivel de actividad en la G6Fasa, en muchas de las lesiones benignas (adenomas) y malignas (carcinomas hepatocelulares), indican que éstas se desarrollaron de células que nunca perdieron su actividad o que se desarrollaron de células nodulares no neoplásicas, señalando además que éstas pueden recuperar la capacidad de desfosforilar a la G6Fasa [145].

Al igual que la enzima G6Fasa, esta enzima puede servir de indicio para determinar la presencia de neoplasias hepáticas, su aumento podría indicar lesiones nodulares o la proliferación de nódulos hepáticos. Lo mismo ocurre con γ -Glutamil transpeptidasa (GGT), de la cual, algunos investigadores han detectado un aumento en su actividad en membranas celulares hiperplásicas y preneoplásicas, al igual que en las lesiones neoplásicas hepáticas de ratas [53].

A pesar de estas evidencias, existen muy pocos estudios a este respecto en insecticidas organoclorados y los resultados que se obtienen de estos, no arrojan resultados concluyentes como el realizado por Williams (1984) y Essigman (1981). En el estudio realizado por el primero, se le administró a ratones dietilnitrosamina (20 p.p.m.), a otros clordano (20 y 50 p.p.m.), y a otros más, heptaclor (5 y 10 p.p.m.), pero solo con la dietilnitrosamina los nódulos hepáticos presentaban anomalías enzimáticas, principalmente en la cantidad de fosfatasa alcalina, adenosiltrifosfatasa, γ -glutamiltranspeptidasa (GGT) y en la glucosa-6-fosfatasa (G6Fasa).

Los insecticidas organoclorados ensayados mostraron que por sí solos, no desarrollan neoplasias, como tampoco presentaron alteraciones nodulares o enzimáticas en este estudio aunque el número de nódulos se vio incrementado cuando el clordano se administró posteriormente a la dietilnitrosamina [160].

Essigman (1981), al realizar un estudio con el insecticida organoclorado 3-5-dicloro(N-1,1-dimetil)-2-propil)benzamida (DCB), en ratones a los que se les administraron dosis de 20, 100, 500 y 2500 p.p.m. del insecticida, la mayoría de las hiperplásias inducidas en ellos, mostraron actividad moderada o disminuida en la G6Fasa y en aproximadamente la mitad de los ratones en altas dosis de DCB, mostraron un aumento en la actividad de la fosfatasa alcalina. Un aumento en la actividad de la GGT, estuvo presente a altas dosis de insecticida, en lesiones como necrosis y enfermedades hepáticas [53].

Los estudios sobre los efectos carcinógenos producidos por los insecticidas organoclorados, en las personas son muy escasos y la mayoría de ellos están sujetos a controversias. Gran parte de estos estudios se obtienen mediante datos epidemiológicos o por la participación de voluntarios los cuales utilizan o trabajan frecuentemente con ellos [161]. La mayoría de los químicos que producen cáncer en las personas son carcinógenos genotóxicos que reaccionan con el ADN, aunque un número substancial de personas se ven expuestas a estos

insecticidas. Estudios epidemiológicos detallados, no han revelado incrementos en el número de los diferentes tipos de cáncer en individuos expuestos a esta sustancias e inclusive con aquellos insecticidas con los cuales se han comprobado sus efectos carcinogénicos en animales de laboratorio [102,160].

Esto podría deberse a que estos agentes podrían tener efectos diferentes en las personas y en los animales de estudio, puede suceder también que los niveles de insecticidas a los que están expuestas las personas sean tan bajos, que la acción promotora no se lleve a cabo o es posible que el nivel de células neoplásicas sea muy escasa para la promoción del desarrollo neoplásico[160].

Algunos estudios epidemiológicos muestran que los insecticidas organoclorados pueden provocar cambios en el balance hormonal, lo que puede conducir a la proliferación del cáncer, esto se lleva a cabo mediante un mecanismo de promoción hormonal. Como se sabe, ciertos tipos de cáncer se encuentran asociados a anomalías en el metabolismo hormonal, tal es el caso del cáncer de mama femenino, los cuales denotan cambios en los niveles sanguíneos de prolactina, estradiol y progesterona [161].

La incidencia de cáncer de mama, puede tener vínculos con la exposición a insecticidas organoclorados, como lo han propuesto algunos estudios epidemiológicos. Esto se ha asociado a la gran cantidad de grasa consumida en los alimentos, debido a que la mayoría de los insecticidas, son solubles en ellas, lo que podría permitir la sugerencia de una relación entre estos compuestos y el cáncer mamario, puesto que se trata de un órgano rico en lípidos[144,82]. Además de que se han encontrado cantidades considerables de insecticidas organoclorados en leche materna [55,102].

A pesar de las características tanto de estos químicos, como de los órganos ricos en grasa, no se han podido tener resultados concluyentes de si existe una relación de ambos con el cáncer.

En estudios sobre carcinogénesis, para comprobar si existe alguna relación entre los insecticidas organoclorados y el cáncer de mama, se toman muestras de tejido adiposo mamario, perteneciente a mujeres a las cuales se les diagnostico la enfermedad o de mujeres que murieron a causa de el. Los resultados obtenidos de algunas investigaciones muestran la presencia de estos insecticidas en el tejido analizado, encontrándose, DDT, BHC, DDE y lindano [144,82].

Las muestras analizadas por Unger (1984), mostraron que la concentración de DDE no variaban mucho entre las muestras de personas que murieron por cáncer y aquellas que murieron por otras causas. Lo mismo se ha observado en biopsias de personas a las que se les diagnosticó la enfermedad y en aquellas que presentaban otros desordenes glandulares mamarios, lo cual indica, que el tejido mamario humano no es afectado por el DDE, en lo concerniente a la carcinogénesis, sin embargo otros órganos mostraron mayor asociación con el DDE, como se comprobó con el análisis de grasa abdominal [102].

Datos sobre mortalidad y muerte certificada sugieren que existe una relación entre los casos de leucemia y la actividad agrícola. Se ha observado una elevación significativa en el riesgo que presentan los agricultores de sufrir leucemia, cuando éstos han estado expuestos a ciertos insecticidas. En el caso de los organoclorados, están incluidos, el metoxiclor, DDT y lindano [16,17,28,113].

Para investigar si la exposición a plaguicidas agrícolas está relacionada a los casos de leucemia en agricultores, se han realizado estudios en regiones donde la población agrícola supera la mortalidad por leucemia. La selección de los individuos se lleva a cabo por historias clínicas, escogiéndose a personas las cuales padecen o padecieron leucemia (decesos).

En un estudio realizado por Morris (1990), en los cuales utilizó 578 individuos para su estudio (340 vivos, 238 defunciones), los padecimientos más frecuentes fueron leucemia linfocítica crónica (42.2%), leucemia no linfocítica (24.7%) y mielodisplasias (10.9%). La probabilidad de riesgo fué calculada comparando a los agricultores expuestos con los no agricultores (controles), encontrándose un pequeño pero significativo riesgo para cualquier tipo de leucemia, en los agricultores (1.2), al calcular el riesgo para cada tipo histológico se observó un aumento significativo para algunos insecticidas, al calcular el riesgo en base a la familia de insecticidas no hubo aumento significativo para el lindano, pero sí para el DDT y metoxiclor [17].

De acuerdo al estudio, no hay una relación dosis-respuesta para estos insecticidas, con el riesgo de leucemia sea del tipo que fuere, pero sí se vió un aumento, en el riesgo cuando los insecticidas fueron aplicados más de 10 días por año (DDT, clordano y lindano), lo que sugiere, que éstos podrían estar involucrados en la etiología de la leucemia, de hecho al DDT se le ha asociado, con la leucemia linfocítica crónica (Flodin,1980) [17].

Otros estudios similares, se han realizado para determinar la relación de éstos insecticidas con linfomas, diferentes a los de Hodgkin [17,28,34], y con leucemia linfocítica aguda [17,34,58]. Al realizar el análisis de los resultados obtenidos se encontró un elevado riesgo en la incidencia de linfomas diferentes a los de Hodgkin, particularmente con los insecticidas ciclodienos, principalmente cuando son utilizados en cultivos (lindano, clordano, DDT), a diferencia de aquellos que son aplicados al ganado.

Con relación a la leucemia no linfática aguda, los estudios muestran cierta asociación, de ésta con el uso de insecticidas, pero se menciona que no son estadísticamente significativos [16,63].

También se ha visto que en personas ocupacionalmente expuestas han mostrado pequeños pero consistentes incrementos en los casos de cáncer pulmonar, principalmente en aquellos trabajadores que están en contacto con insecticidas organoclorados [23]. Otros tipos de cáncer relacionados a éste respecto son los de vejiga, cerebro y en sistemas hematopoyéticos y linfáticos, aunque son menos consistentes [23,35].

Desafortunadamente, debido a los escasos estudios con personas, en relación a los efectos carcinogénicos por parte de los insecticidas organoclorados y a la controversia desatada alrededor de ellos, no pueden llegarse a conclusiones definitivas, de si pueden o no ejercer dicho efecto en humanos.

7.2. CARBAMATOS.

Una gran variedad de plaguicidas han sido encontrados en el medio ambiente, debido a su extenso uso, la mayoría de las veces en pequeñas cantidades. Entre estos se encuentran los insecticidas carbamatos, pero aunque son considerados más seguros para su uso y menos riesgosos para el hombre, en comparación con los organofosforados, no dejan de ser perjudiciales para el medio ambiente, por tal motivo se han realizado diversas investigaciones para determinar los efectos adversos que acompañan a su aplicación.

Considerables evidencias indican que estos insecticidas no son mutágenos, ni carcinógenos, debido a que se han obtenido resultados negativos en la mayoría de los ensayos realizados para determinar mutaciones genéticas, daños en el ADN y posibles efectos cromosómicos [74].

Algunos autores mencionan, que los insecticidas carbamatos, **aldicarb** (temik), **carbaril** (sevin), **carbofurán**, **propoxur** (baygón) y **metomilo**, aunque se les considera muy tóxicos dentro de esta familia, no muestran evidencias de mutagénesis, puesto que en los ensayos realizados para determinar si provocan algún tipo de daño en el ADN, han resultado negativos [52,64,120,143].

Esto lo han comprobado al realizar diversos ensayos en animales de experimentación, cultivos celulares y sistemas bacterianos. Un ejemplo de ello es cuando se han utilizado hámsters preñados a los cuales se les administraron diferentes dosis de estos insecticidas, sin exceder la dosis letal de 30 mg/100 g de peso corporal, posteriormente un cultivo celular se realizó con los embriones y al examinar las células de éstos, no revelaron transformaciones morfológicas y al transplantarlas en agar, no crecieron, considerando con esto, que si existe alguna transformación ésta es insignificante [121].

Las células normales no pueden desarrollarse en agar, por lo que si esto sucede, quiere decir que tienen una alteración morfológica la cual permite su desarrollo [121].

Por otra parte, no hubo desarrollo de tumores en ratones a los cuales se les administraron mediante inyección intraperitoneal, las células embrionarias tratadas con dichos insecticidas. Los resultados de este ensayo, muestran que los cinco insecticidas no son carcinogénicos [121].

Otros estudios en mamíferos, han reportado que el **aldicarb** no produce, en ellos, efectos carcinógenos, neurotóxicos o cualquier otro efecto crónico, cuando han sido expuestos al **aldicarb** (Marshal, 1985) [166,159, 158], ni al realizar ensayos en cultivos celulares con células BALB/3T3 de ratones, puesto que no provocan su transformación y si son sembradas en agar, no se desarrollan [120].

Los estudios realizados con el **carbaril**, han mostrado que no es carcinógeno, ni mutágeno, tanto en líneas celulares como en sistemas bacterianos. (Elespuru, 1974) [52,120]. Cuando células BALB/3T3, fueron tratadas con **carbaril**, a concentraciones de 1, 5, 10, 20 y 40 $\mu\text{g/ml}$, por 24 hrs., el efecto producido por este insecticida, fue mínimo en todas las concentraciones, con lo que se considera que el **carbaril** no actúa sobre el ADN [120].

También se han obtenido resultados negativos en sistemas bacterianos, entre ellos se encuentran los ensayos realizados sobre bacterias como *Salmonella Typhimurium*, *E. coli* y *Bacillus Subtilis*, en células de roedores *in vitro*, así como en ensayos a través de hospedadores, como el que se mencionó anteriormente. Así mismo, también se han realizado estudios en otros sistemas bacterianos, levaduras, en células humanas y de roedores *in vitro*, para determinar los daños producidos en el ADN. Los mismos resultados se han obtenido en los efectos cromosómicos de *Drosophila*, células de roedores *in vitro* y en células somáticas de roedores *in vivo* (Degeovanni-Donnelly, 1968; Epstein, 1972; Weil, 1973; FAO/OMS, 1977,1978,1980,1981,1982,1983; Valencia, 1981; Otsuka, 1987; Rhone-Poulenc, 1987; Schering, 1987) [52,74,120].

Sin embargo otros investigadores han reportado, que algunos insecticidas carbamatos, ocasionan una débil mutagenicidad, en los diversos sistemas ensayados, particularmente a dosis tóxicas. El **aldicarb** y **carbaril**, se ha mencionado que causa daño en el ADN, y que tienden a impedir la mitosis en la metafase, especialmente a concentraciones citotóxicas (Vaciros, 1979; Onfelt, 1983). También se ha reportado que el **aldicarb** y **carbofurán**, causan aberraciones cromosomales en tejidos celulares *in vitro* [64,65,174].

González y Matos (1883,1987), han reportado que el **aldicarb** incrementa el Intercambio de Cromátides Hermanas, (Sister-Chromatid Exchanges, SCE) y que provoca un retraso en ciclo celular. Ambas alteraciones se llevan a cabo de manera dosis-dependiente, en cultivos celulares de linfocitos humanos [64,65]. A concentraciones entre 150 y 350 $\mu\text{g/ml}$, el **aldicarb**, provoca un incremento en el número de células anormales, en estos cultivos. Las anomalías más comúnmente encontradas, son el aumento en la frecuencia de Intercambio en Cromátides Hermanas, y la presencia de hendiduras en las cromátides y cromosomas [64].

Según Gonzales, esto podría ser el resultado de la activación metabólica del **aldicarb**, la cual se lleva a cabo en el cultivo celular, menciona además que estas anomalías, se ven incrementadas con la presencia de un inductor genotóxico, el cual podría ocasionar una débil activación adicional en el **aldicarb**, ocasionada por el sistema metabólico exógeno presente [64,65,74].

Kazamoskaya, Vacilos y Odashuma (1977), han reportado que también el **carbaryl** causa aberraciones según lo han comprobado en estudios realizados *in vitro* con células de roedores y humanas [70].

Cultivos celulares de linfocitos realizados con muestras sanguíneas de trabajadores expuestos a vapores de **pirimicarb**, muestran un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas (Piinskaya, 1981,1982). No obstante, estos efectos fueron mínimos sin relación dosis-respuesta y además no pudieron confirmarse en estudios subsecuentes [74].

Se ha observado que los estudios que reportan efectos mutagénicos, tienden a ser faltos de metodología o proveen información insuficiente que permita una adecuada evaluación de los resultados e incluso, algunos investigadores han desarrollado protocolos que no están acordes con los estándares actualmente aceptados (Vaughan-Dellarco,1981; Cranmer,1986).

De igual forma, se ha observado que los ensayos que reportan resultados positivos, generalmente son contradictorios a otros resultados publicados o en la mayoría de los casos, no pueden repetirse o no arrojan los mismos datos en estudios subsecuentes [74].

En contraparte con los insecticidas carbamatos, las acciones mutágenas de los derivados **N-nitrosos** de éstos, están bien establecidas. Los compuestos N-Nitrosos de los insecticidas carbamatos, pueden resultar de interacciones químicas con algún otro insecticida o con otros agentes químicos, los cuales se encuentran presentes en el medio ambiente [51,52,54,148]. Estas interacciones químicas pueden producir dichos compuestos N-nitrosos, considerados biológicamente activos.

Es muy común que los insecticidas carbamatos, interactúen con el nitrito de sodio, el cual se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Algunos lugares donde puede encontrarse son en los vegetales, como aditivo en los alimentos e incluso en la saliva humana [52,135,143].

Para que la interacción entre el nitrito de sodio y los insecticidas carbamatos se lleve a cabo y permita la formación del compuesto N-nitroso, se necesita un medio ácido. Estas características hacen posible que la formación de estos compuestos pueda producirse en el organismo, pues si los alimentos que se consumen se encuentran contaminados con los insecticidas y estos reaccionan con el nitrito, utilizado como conservador, en el alimento o con la saliva, el estómago provee el medio ácido requerido para que se lleve a cabo la reacción de formación del compuesto [51,52,120,135,156].

En ensayos de mutagenicidad y carcinogenicidad, ocurre la formación de tumores, en diversas partes del cuerpo en los animales de experimentación, después de que éstos han sido inyectados con compuestos nitrogenados y a los cuales se les ha administrado nitrito de sodio [164]. Los compuestos N-nitrosos, han mostrado ser carcinógenos en una amplia variedad de especies de animales de experimentación, de igual forma estos poseen actividad mutágena y transformante en cultivos celulares *in vitro* [120,121] e *in vivo* [120,135].

Al realizar estudios sobre la mutagenicidad de los derivados nitrosos de 200 plaguicidas, de los cuales el 40% eran amidas, 40% carbamatos y 20% ureas, se encontró que el 70% de los derivados N-nitrosos de los carbamatos dieron una respuesta positiva, sólo el 40% de las ureas y solo una de seis amidas, también dieron resultados positivos. Esto puede indicar que los carbamatos nitrados actúan como mutágenos directos. En estos resultados el **aldicarb** resultó ser muy activo en el ensayo en placa utilizando a la bacteria *Salmonella Typhimurium* cepa his G46, pero debido a su gran toxicidad no puede ser administrado a altas dosis en los animales (DL₅₀ aproximadamente 1mg/Kg. de peso), por lo que no es posible determinar los efectos que causa a esta o mayores dosis. El **metomilo** también ha dado respuestas positivas en el ensayo de mutagenicidad, aunque no puede ser convertido en derivado nitroso bajo condiciones gástricas simuladas [135].

Al ensayar los **derivados N-nitrosos** del **carbaril**, **carbofurán**, **baygon**, **metomilo** y **aldicarb**, se observaron transformaciones morfológicas en células cultivadas en agar blando, después de que estas fueron tratadas *in*

vivo, con estos compuestos. Las colonias celulares se consideran transformadas si presentan una clara pérdida en la orientación, encontrándose entre cruzadas y formando capas múltiples [121,125].

Al ser administradas intraperitonealmente en ratones células de hámsters preñados, a los cuales se les dosificó con estos derivados nitrosos, mostraron un progresivo desarrollo de tumores en el sitio de la inoculación.

Estos tumores aparecen generalmente en las 3 o 6 semanas posteriores a la inoculación, los cuales han resultado ser sarcomas indiferenciados [51,121,125]. En otros ensayos 3 de 5 colonias de células forman tumores, localizados en el sitio de inoculación y solo 6 de 10 tumores formados fueron progresivos. [120].

En estos ensayos, a diferencia de otros, no se observó una relación dosis-respuesta, esto podría deberse a que la cantidad de químico recibido por los embriones, está relacionada con la capacidad que pueda tener la sustancia para cruzar la placenta [121].

El **nitroso aldicarb** ha resultado ser mutágeno en *Salmonella typhimurium* G46 y en *E. coli*, además induce el rompimiento de un filamento del ADN en células de piel humana, siendo también carcinógeno en ratas. Cuando líneas celulares humanas, (Hep-2), fueron tratadas con **N-nitrosoaldicarb** a concentraciones de 50,150 y 300 µg/ml, el crecimiento celular fue escasamente inhibido después del tratamiento, pero se observa un incremento en la frecuencia del Intercambio de Cromátides Hermanas, en una forma dosis-dependiente. A las 48 hrs. después del tratamiento con el **nitroso aldicarb**, las células muestran un retraso en el ciclo celular, evidenciado por un decremento en el número de células en la tercera mitosis y un incremento en el número de células en la primera mitosis, según se observó al compararlas con las células control (células no tratadas). González (1988), considera que estos resultados comprueban la habilidad de este compuesto, para afectar al ADN [66].

De todos los insecticidas carbamatos, el más estudiado ha sido el **N-nitrosocarbaril**, al cual se le atribuyen efectos carcinogénicos [51,52,74,121]. Ensayos realizados para determinar la carcinogénesis del **N-nitrosocarbaril**, han mostrado que en ratas, a las cuales se les administró una dosis única, subcutánea de este compuesto (1000 mg/Kg. de peso corporal), 15 de 16 ratas, desarrollaron tumores locales en el sitio de la inyección. Las neoplasias resultaron ser sarcomas, en células polimórficas y en un caso se observó un sarcoma espinocelular, sin observarse tumores en otros órganos.

Por otra parte, con la administración oral única de 200 a 500 mg/Kg. de peso corporal, en ratas, con el **N-nitrosocarbaril**, no hubo desarrollo de tumores, aún 21 meses después de la administración. En otro ensayo, la administración oral de 130 mg/Kg., repetidamente, en ratas, mostraron evidencias de transformaciones malignas en la parte inicial del estómago, encontrándose desde hiperplásias hasta carcinomas [51,125].

También se han llevado a cabo estudios fisicoquímicos para determinar si este tipo de compuestos pueden formarse en el organismo, esto se ha realizado bajo condiciones gástricas simuladas con el **carbaril** y el **nitrito de sodio**, con lo que se comprueba la formación del **compuesto N-nitroso** y encontrando que su estabilidad máxima está a pH's entre 3 y 5, siendo más inestable a pH = 1 [51].

La interacción entre el **carbaril** y el nitrito, es biológicamente significativa, debido a que los compuestos N-nitrosos, se sabe que actúan sistémicamente y se ha comprobado que la mayoría son carcinógenos [52,56,89,120,121]. Hasta el momento no se ha visto alguna especie animal que pueda resistir los efectos biológicos de los compuestos N-nitrosos, y por la similitud estructural que tiene el **N-nitrosocarbaril** con el conocido carcinógeno y mutágeno N-nitrosometil uretano (NMUr), se especula que el derivado nitroso del **carbaril**, también podría serlo [52,120].

Por otra parte, se han desarrollado ensayos para caracterizar la actividad biológica y mutágena, mediante la comparación de esto derivados nitrosos de insecticidas carbamatos, con conocidos mutágenos como son el N-nitrosometil uretano (NMUr) y la N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG). En general la relación de mutagenicidad para estos compuestos es una función de la muerte celular, como se ha visto en los sistemas bacterianos de *E. coli* cepa Hvr 30R y *H. influenzae*, en las cuales hay una pérdida de aproximadamente el 90% de las células [52].

Así mismo se ha observado, que la concentración molar requerida para que el **N-nitrosocarbaril** produzca la misma frecuencia de mutación que los otros dos compuestos es un cincuentavo menor que la requerida por la MNNG y menos de un veintavo de la concentración de NMUr [52,148]. Elespuru (1974), sugiere que las diferencias observadas en los potenciales de mutagenicidad entre estos compuestos, pueden ser debida al tiempo requerido para que se lleve a cabo la formación de sus intermediarios reactivos en las células o puede

estar regido por la estructura de la molécula, por lo cual menciona que la presencia del grupo naftil en el **nitrosocarbaril**, el cual incrementa su liposolubilidad, parece ser el principal factor en su actividad biológica [52].

Por otra parte Uchiyama (1975), menciona que el potencial de mutagenicidad, puede verse alterado por la diversidad de métodos utilizados en los ensayos o por el tipo de cepas utilizadas, debido que al realizar ensayos con el **N-nitrosocarbaril** y la MNNG, en *E.coli* cepa B/r WP-2, Uchiyama, encontró que ambas muestran el mismo potencial de mutagenicidad a diferencia de lo reportado por Elespuru, el cual utilizó una cepa diferente de *E.coli* [52,148].

Otros ensayos han mostrado que después del tratamiento con **N-nitrosocarbaril** en *H.influenzae*, las mutaciones se observan antes de la primera mitad de la replicación del ADN, y puesto que el número de mutaciones está en función de la replicación del ADN, las lesiones premutacionales pueden extenderse en la mayoría, si no es que en todos los genomas, aunque algunos investigadores no saben con exactitud, qué alteraciones dentro de la replicación del ADN están involucradas en la mutagénesis producida por el **N-nitrosocarbaril**. Se especula que estas alteraciones pueden ser debidas a los cambios en la secuencia de nucleótidos, los cuales podrían ocurrir durante o después de la replicación del ADN, presentando así lesiones de mutagénesis [13].

Otros investigadores han atribuido las acciones mutágenas y carcinógenas del **N-nitrosocarbaril**, a la formación de uniones alcali-sensitivas, de este con el ADN, en cultivos celulares [52,117,125]. Muchos compuestos N-nitrosos, son tóxicos carcinógenos, mutágenos y teratógenos, además se sabe que varios de ellos dan origen a intermediarios reactivos alquilantes, dentro del organismo, aunque la naturaleza química de esos intermediarios y metilación intercelular no ha sido establecida aún.

Es posible que el **N-nitrosocarbaril** y otros derivados N-nitrosos de los insecticidas carbamatos, lleven a cabo una acción similar a la efectuada por las nitrosaminas o las N-nitrosoureas. Las dimetilnitrosaminas requieren de la activación enzimática una vez que han tenido origen estos intermediarios, en cambio las N-nitrosoureas, pueden ser reactivadas por los ácidos nucleicos y proteínas sin necesidad de una activación metabólica [89]. Es bien sabido que la mayoría de los carcinógenos químicos que se conocen, requieren de activación metabólica.

En relación a esto se han llevado a cabo ensayos utilizando el método de gradientes de concentración de sucrosa alcalina, con el fin de evaluar el número de filamentos individuales fragmentados en el ADN, lo que ha permitido observar que el ADN de células de fibroblastos humanos, tratadas con **N-nitrosocarbaril** exhiben una llamativa reducción en el grado de sedimentación inmediatamente después del tratamiento. Esto indica la producción de muchos filamentos, individuales del ADN, fragmentados o la formación de numerosas uniones álcali-sensitivas, las cuales provocan ruptura cuando las células son lizadas por medio de gradientes alcalinos.

Células tratadas con 10^{-4} M de **N-nitrosocarbaril**, por únicamente dos minutos e inmediatamente analizadas, muestran los mismos resultados obtenidos, de células tratadas de igual forma durante 20 hrs. indicando con ello que la reacción completa se lleva a cabo, en un periodo de tiempo muy corto [125].

Perfiles de sedimentación similares se han obtenido de células tratadas con 10^{-4} M de nitrosometiluretano, pero dichos efectos no se observan con el uretano ni con el **carbaril**, indicando así, que el grupo nitroso es necesario para que dicho efecto sea observado.

Al someter las células de fibroblastos humanos, a los gradientes de sucrosa alcalina con y sin **carbaril** y uretano, mostraron perfiles de sedimentación similares es decir, que el ADN no fue afectado en sus filamentos, lo que sí ocurrió, cuando las células fueron tratadas con el **N-nitrosocarbaril** y **N-nitrosouretano**. De esta forma el ADN fracturado en álcali después del tratamiento con el **N-nitrosocarbaril** se observa, no solo inmediatamente terminada la exposición celular al compuesto, sino también 20 hrs. después de que el derivado nitroso fue removido de dichas células, esto sugiere que existe una relación irreversible entre el ADN y el **N-nitrosocarbaril**, mediante uniones álcali-sensitivas [125].

Ensayos realizados para determinar la asociación directa de éste derivado nitroso con el ADN, utilizando fibroblastos diploides humanos y marcando radioactivamente el compuesto, muestran que el grupo metilo, se separa del anillo naftílico de la molécula del **N-nitrosocarbaril** y se une irreversiblemente al ADN de las células humanas [125].

Por otra parte algunos trabajos muestran que este derivado nitroso transforma a las células BALB/3T3 de cultivos celulares, en células tumorigénicas, alterando así mismo sus propiedades biológicas [120,121,125]. Las

células BALB/3T3 de ratones, cepa A31, tratadas con 10 o 20 $\mu\text{g/ml}$ de nitrosocarbanil, producen focos o células transformadas, las cuales se caracterizan por mostrar entrecruzamientos y pérdida en el mecanismo que se encarga de inhibir la contracción celular [120].

Las células transformadas solo se observaron en aquellas células que fueron sometidas a varios pases, después de haber sido expuestas al derivado N-nitroso, en cambio las células que fueron tratadas de igual forma, pero que no fueron transplantadas, no mostraron transformaciones. El número de pases a los que fueron observadas las células transformadas se encontraban entre el tercero y el décimo.

Existen varias razones por las que se observa una variabilidad en el número de pases a las cuales las transformaciones son apreciadas, se menciona que una de estas razones podría deberse a que las células, son más sensibles a las sustancias químicas cuando se encuentran en un determinado momento de su ciclo celular.

En relación a los estudios epidemiológicos, las evidencias existentes sugieren que de 60 a 80% de todos los cánceres humanos, podrían ser el resultado de ciertas actividades y de determinados factores ambientales. De particular importancia están los efectos asociados con la aplicación indiscriminada de plaguicidas y el grado de peligrosidad a largo plazo no debe ser ignorado [124].

Estudios de efectos genotóxicos *in vitro* ha sido reportado para muchos plaguicidas, incluyendo entre estos a los carbamatos [124].

Estos estudios epidemiológicos muestran una elevada incidencia de cánceres, particularmente de tipo hematopoyético, entre las poblaciones agrícolas [17,28,124], entre los más comunes se encuentran linfomas diferentes a los de Hodgkin y algunas leucemia, indicando además que pueden estar asociados con la exposición a plaguicidas u otros químicos agrícolas [28].

Los estudios epidemiológicos, en estos casos se realizan sobre Estados que se caracterizan por tener una población predominantemente agrícola, en las cuales los índices de mortalidad y morbilidad por leucemia, linfomas u otras enfermedades hematopoyéticas, exceden el promedio nacional [17].

En relación con los insecticidas carbamatos, se ha encontrado, que aquellos sujetos quienes han utilizado este tipo de insecticidas por 20 años o más, presentan mayor riesgo a este tipo de cánceres. La razón de probabilidad para calcular el riesgo se lleva a cabo, relacionando a las personas que sufren o sufrieron (decesos) cánceres de tipo hematopoyético y que se encontraban expuestos a estos plaguicidas, con personas, las cuales sufren o sufrieron los mismos padecimientos, pero que no tuvieron ningún contacto con insecticidas [17].

Se ha visto que en la leucemia linfocítica crónica, el uso de carbamatos no muestra un riesgo significativamente elevado, principalmente por aquellos carbamatos que son utilizados en los cultivos, a diferencia de aquellos insecticidas carbamatos que son destinados a los animales, pues en estos casos el riesgo se ve ligeramente incrementado [17].

Por otra parte se ha observado un riesgo significativamente elevado en la probabilidad de riesgo de linfomas diferentes a los de Hodgkin, cuando las personas han aplicado mezclas de insecticidas o de insecticidas individuales, entre los que se encuentra el **carbaril**. A pesar de esta asociación, la información disponible sobre los posible efectos de estos insecticidas, en el hombre son insuficientes para poder concluir con certeza su carcinogenicidad en el hombre [28].

7.3. ORGANOFOSFORADOS.

Entre los insecticidas más ampliamente usados y económicamente más importantes, se encuentran los organofosforados, pero su continuo y cada vez más creciente uso, han provocado efectos negativos, como es el deterioro del medio ambiente y un riesgo aparente para la salud de las personas, entre los que se mencionan posibles efectos teratogénicos, mutagénicos y carcinogénicos.

Muchos de los plaguicidas organofosforados, son triésteres ácidos fosfóricos, o fósforos, los cuales pueden ser agentes alquilantes [75,110,128]. Debido a la correlación entre la alquilación y la mutagénesis, carcinogénesis y otras actividades biológicas deteriorativas, se han desarrollado diversas investigaciones para determinar si los insecticidas organofosforados, por sus propiedades alquilantes pueden producir estos efectos [45], de esta forma algunos investigadores aseguran que los insecticidas organofosforados reaccionan con el ADN, generalmente como agentes alquilantes y consecuentemente podrían considerarse como mutágenos y carcinógenos [163,110].

Todos estos insecticidas organofosforados tienen una estructura común, con fósforo y carbono como sitios electrofílicos, lo cual, mencionan, ofrece la clave para la comprensión de las reacciones que llevan a cabo estos insecticidas con los nucleófilos. Un nucleófilo puede preferentemente atacar al átomo de fósforo con la subsecuente separación de la unión P-O, sufriendo fosforilación, pero también pueden actuar sobre el átomo de carbono, con lo que se produce una ruptura en la unión C-O, sufriendo de esta forma alquilación (metilación o etilación). Puede suceder que estos nucleófilos ataquen ambos sitios electrofílicos y por ende el tipo y velocidad de la reacción, depende mucho de su naturaleza y de la presencia de varios nucleófilos, como ocurre en las reacciones competitivas en una célula viva [45].

El **diclorvos** es el único insecticida organofosforado, cuya reacción de alquilación ha sido estudiada. En 1970 Löfroth, reportó la presencia de 7-metilguanina, como producto de alquilación del ADN de becerro *in vitro*, al ser tratado con **diclorvos**. En otro estudio las reacciones de metilación entre el grupo metil del diclorvos marcado con ^{14}C y el ADN, aislado de esperma de salmón y de *E. coli*, mostraron que el grado de metilación del ADN, con una hora de exposición al insecticida, fue similar en ambos casos, además pudo identificarse que en ambos casos el 63 y 85%, del total de productos derivados de la metilación ocurrida sobre ambos ADN, se encontraron la 7-metilguanina, 1-metiladenina, 3-metiladenina, 3-metilguanina, 6-O-metilguanina y 3-metilcitosina.

Ensayos adicionales mostraron que células de *E. coli*, al ser tratadas con **diclorvos**, la extensión de metilación fue del mismo orden en el ADN presente en las células de las bacterias, así como en el ADN aislado de éstas, pero al analizar los productos de metilación, se encontró a la 7-metilguanina como único producto de metilación, mientras que la 3-metiladenina, estaba ausente, en cambio con el ADN aislado, aparte de la 7-metilguanina, se encontró presente la 3-metiladenina en un 9 a un 14% [41].

De acuerdo a los resultados observados en varios ensayos de este tipo, el producto de alquilación que se encuentra generalmente y en mayor cantidad en el ADN de *E.coli* y en cultivos celulares humanos (HeLa), con 0.07 mM de **diclorvos** es, la 7-metilguanina [41].

El **diclorvos** también puede interactuar, con las proteínas celulares, por medio de interacciones de metilación y fosforilación entre dicho compuesto y las proteínas. Ensayos realizados con células de *E.coli*, tratadas con **diclorvos**, se observó que el insecticida interactuó de 20 a 30 veces más con las proteínas que con los ácidos nucleicos, estos datos muestran claramente que la reacción que lleva a cabo el **diclorvos** dentro de las células, se efectúan preferentemente con las proteínas. Los ensayos para detectar los componentes de los ácidos nucleicos metilados, en ratones tratados con **diclorvos**, los cuales recibieron metil ¹⁴C **diclorvos**, por inyección I.P. (19-39 mg/Kg.) o por inhalación (5 mg/Kg.), mostraron que la 7-metilguanina era excretada en la orina, lo cual podría deberse a la metilación de la guanina con el metil ¹⁴C **diclorvos**, pero no se pudo determinar exactamente de que lugar es esa guanina, si es guanina libre o si pertenece a los ácidos nucleicos [41].

El dimetoato y oxidemeton metil, han demostrado ser mutágenos en ensayos con *E.coli* a concentraciones entre 30 y 300 mM; el metil paratión, exhibe baja toxicidad mutágena en el mismo sistema bacteriano a concentraciones de 10 mM, mientras que Mohn (1973), al estudiar la capacidad mutágena del 5-metilriptofano resistente, el *E.coli*, consideró al metil paratión como "probablemente mutágeno" [41].

Mientras tanto Simmon (1978), utilizando 8 sistemas bacterianos, en ensayos a corto plazo, encontró que el malatión es no mutágeno [30,41]. De hecho algunos investigadores han llegado a afirmar que el diazinón, malatión y paratión, en todos los estudios realizados con bacterias y levaduras, no se ha detectado que causen efectos mutagénicos [41]. Por otra parte, el demeton y triclorfón fueron positivos en ensayos, al mostrar mutaciones puntuales en los microorganismos *Styphimurium* y *E.coli* (Hanna,1975; Wealers,1080). Con respecto a otros insecticidas organofosforados, se ha visto que el metoato induce transformaciones en *E.coli*

(Mohn,1973), pero utilizando otros sistemas microbianos, este compuesto ha dado resultados negativos (Shirasu,1976) [30]. Otro insecticida organofosforado que no ha mostrado efectos mutágenos en sistemas bacterianos y en levaduras es el **fenotión**.

Los resultados obtenidos de los diferentes ensayos de mutagenicidad en sistemas bacterianos están sujetos a controversias, las cuales no permiten afirmar con seguridad, si resultan ser mutágenos en tal o cual sistema, como ocurre, entre otros, con el **fenotión**, Chen (1982), asegura que este insecticida en *Saccaromices cervisiae* D₃ y D₇, en los ensayos de mutagenicidad, realizados por el muestran que es negativo. Por el contrario Simmon (1977) reportó que el **fenotión** en *S.serviciae* D₃, fué positivo, al provocar recombinaciones mitóticas [31].

También es importante señalar que algunos insecticidas causan alteraciones genéticas, en ciertos sistemas bacterianos, pero no en otros, por lo cual se habla de que el tipo de bacteria o levadura, así como las diferentes cepas de estas, presentan variaciones, en cuanto a su susceptibilidad al ser expuestas a cada uno de estos insecticidas. Por tal motivo existen estudios en los cuales se han utilizado diferentes cepas de una misma bacteria o levadura.

A este respecto Hanna (1975), utilizó diferentes cepas de la bacterias *S.thyphimurium* y una de *E.coli*. A estas se les trato con 5-10 μ l de 140 insecticidas organofosforados, determinando la actividad mutágena de éstos compuestos por comparación del número de conversiones prototróficas en las cepas estudiadas con las ocurridas en las cepas no tratadas (controles), después de 48 y 72 hrs. de incubación a 37°C, de los 140 insecticidas organofosforados estudiados, 28 (20%), exhibieron actividad mutágena y entre los insecticidas que dieron resultados negativos se encuentran el **fosfamidón**, **mevinfós**, **paratión metil** y **paratión**, aunque en otros estudios utilizando diferentes sistemas biológicos, han resultado positivos [72,45].

Siguiendo este mismo lineamiento, en *Bacillui subtilis* cepas H17 Rec+ y M45 Rec- y *E.coli* cepas WP2 y WP2 Toy hrc, al exponerlas a 0.02 ml de 166 plaguicidas, de los cuales 46 eran insecticidas, de entre ellos el **diclorvos**, resultó ser mutágeno en estas bacterias, puesto que el número de colonias revertidas, fué elevado [37], de igual forma Ashwood-Smith, al realizar el mismo estudio con *E. coli* WP2 encontró que el **diclorvos**, en una placa con 1X10⁸ células, aumenta el porcentaje de mutantes en aproximadamente tres veces más que las reversiones espontáneas[8]. Lo mismo se observó en otros estudios, utilizando la bacteria *E.coli* K12, en la cual, las concentraciones necesarias para obtener una respuesta mutágena marcada fueron de 1X10⁻³ M, para el

oxidemeton metil y dimetoato y 3.3×10^{-4} M para el **diclorvos** [103], siendo éste último el más mutágeno de los tres. Contrariamente a esto, células de este mismo microorganismo, tratadas con **paratión** a concentraciones de 4.3×10^{-2} M, **malatión** a 2×10^{-1} M, **Diazinon** a 1.3×10^{-2} M, con un tiempo de incubación mayor al utilizado en el otro ensayo, no muestran diferencias significativas en las frecuencias de mutagenicidad en las células tratadas, al compararlas con aquellas células no tratadas, cuyas frecuencias espontáneas fueron menores [45,103]. Esta falta de mutagenicidad también se ha visto en otros sistemas microbianos como *S.serviciae* y en cepas diferentes de *E. coli* [37].

A pesar de los diferentes estudios que muestran el efecto mutágeno del **diclorvos** en sistemas bacterianos, también con este insecticida existen controversias en cuanto a su mutagenicidad [24,31], puesto que algunos estudios no proporcionan datos cuantitativos, o realizan sus ensayos en placa de agar [8,138], por lo que algunos investigadores, consideran a este método como inadecuado para detectar mutaciones débiles, además mencionan que existen diferentes factores que podrían modificar los daños genéticos, como es la volatilidad del **diclorvos**, la cual está en función de la temperatura con la que se trabaja, o la capacidad de la bacteria para reparar los daños producidos en su ADN [8] y como ya se mencionó, la sensibilidad que presenta el microorganismo y sus diferentes cepas, al ser expuestos a los diferentes insecticidas [45].

Por otra parte se ha sugerido una correlación entre la estructura y la mutagenicidad de los insecticidas organofosforados. Se ha encontrado que los metil ésteres de los insecticidas estudiados, con excepción del **malatión**, son mutágenos para microorganismos a altas concentraciones, presentándose un efecto más notorio con el **diclorvos**, seguido del **dimetoato** y **oxidemeton metil**, y observándose una actividad mutágena menor con el **paratión metil** [122,72]. Respecto a sus metabolitos, varios mono y di alquil ésteres de ácidos fosfóricos, productos de la hidrólisis parcial de los insecticidas organofosforados, han sido ensayados *in vitro* en *E. coli* y diversas levaduras, sin presentar actividad genética a concentraciones arriba de 100 mM [45].

Se han llevado a cabo ensayos en bacterias utilizando animales de laboratorio como hospedadores, para determinar cómo influye la activación metabólica en la mutagenicidad de estos insecticidas. Al administrar a ratones 25 mg/Kg. de **diclorvos**, después de haber sido inoculados con *S. typhimurium*, no se observaron incrementos en la frecuencia de mutaciones, tanto en las ratas como en las bacterias. En otros grupos de ratones, de los cuales uno recibió **diclorvos** por inhalación, al ponerlos en contacto con atmósferas conteniendo de 60 a 90 $\mu\text{g}/\text{lit}$ de **diclorvos** y con el otro grupo el cual fué administrado oralmente con 50 a 100 mg/Kg, en

ninguna de estas dosis se produjo conversión genética mitótica en las levaduras, inoculadas a los ratones, a pesar de las 5 horas que estuvieron expuestas.

Utilizando ratones a los cuales se les administró oralmente 0.2 mg de **diclorvos**, inoculándoles *Salmonella Typhimurium* y 6 hrs después de sacrificar a los animales, se observó un incremento en el número de mutantes en la población de bacterias expuestas [162].

Existen ciertas características de mutagenicidad, por parte de los insecticidas, tal es el caso de la acción que ejercen sobre el ciclo celular. Algunos insecticidas del grupo de los organofosforados, poseen la capacidad de retrasar el ciclo celular, y según los investigadores un retraso en el ciclo celular es característico de muchos agentes mutágenos [30,31].

El retraso en el ciclo celular o los posibles cambios en la cinética celular, en una población de células, puede ser simultánea o convenientemente analizada, mediante el Intercambio de Cromátides Hermanas, ICH (Sister-Chromatid Exchanges, SCE). Se ha reportado que existe una inducción en el ICH, y un retraso en el ciclo celular en células de hámster chino V79, cuando fueron expuestas a 8 insecticidas organofosforados, estos son el **metil paratión**, **demeton**, **triclorfón**, **dimetoato**, **malatión**, **metidatión**, **diazinón** y **dislison**. Los resultados obtenidos de estos estudios muestran que los 8 insecticidas, inducen un retraso en el ciclo celular, pero en diferente grado, siendo el **metil paratión**, el más potente inductor a una concentración de 40 µg/ml.

Para poder determinar el retraso en el ciclo celular, se observa la cinética celular, es decir, se observa la cantidad de células que se encuentran en la primera (M_1), segunda (M_2), terceras y futuras mitosis (M_3), llevando a cabo una comparación entre las células tratadas y las no tratadas con el o los insecticidas [30,31,109,141].

El análisis de dos ciclos celulares de células V79, tratadas con 40 µg/ml de **metil paratión**, mostraron que más del 90% de células observadas, se encontraban en M_1 , por lo que su poder, en la inducción de el retraso del ciclo celular es elevado. En el mismo ensayo el **demeton**, **triclorfón** y **dimetoato**, resultaron ser inductores moderados a la misma concentración, mientras que el **malatión** ejerce un retraso un poco mayor en comparación con los tres insecticidas antes mencionados, pero menor que la ejercida por el **metil paratión** [30].

En otros ensayos el **azinfos metil**, ha mostrado ser altamente tóxico en cultivos celulares V79 a concentraciones de 40 y 80 $\mu\text{g/ml}$, lo cual ocasiona fases no diferenciadas o drásticas reducciones en las mitosis. Por el contrario el **fensulfotión**, no induce retraso en el ciclo celular a concentraciones de 10, 20, 40 y 80 $\mu\text{g/ml}$ [31].

Se menciona que el grado de retraso en el ciclo celular generalmente está relacionado con las concentraciones del insecticida de manera dosis-dependiente, pero no necesariamente se relaciona con la frecuencia en el ICH [30,31].

El **metil paratión**, **demeton**, **triclorfón**, **dimetoato**, **malatión** y **metidatión**, inducen un incremento significativo de manera dosis-dependiente, en la frecuencia del ICH, lo cual se comprobó mediante la comparación de las células V79 expuestas, con las no expuestas. El **diazinón** y **disitón** no producen efecto alguno en la frecuencia de intercambio. En líneas celulares humanas se observa un crecimiento dosis-dependiente similar, a aquella observada en células V79 [31].

En las líneas celulares de linfoma Burkitt, de linfoides celulares humanos, y líneas celulares de hámster chino V79, el **metil paratión**, induce un incremento en el ICH, el cual es similar en las tres líneas celulares, mostrando que es el inductor más potente de los 5 insecticidas. El segundo más potente es el **demeton**, existiendo en este caso, una posible relación lineal entre el incremento del ICH y la dosis [31].

Por otro lado el **triclorfón** y el **dimetoato**, parecen inducir el ICH, en las células V79, de igual forma, pero no se observa un incremento en el intercambio a dosis bajas (10 $\mu\text{g/ml}$), así mismo el **malatión** y el **metidatión**, provoca el intercambio a dosis relativamente altas (40 u 80 $\mu\text{g/ml}$), puesto que a dosis de 10 $\mu\text{g/ml}$, no se observan cambios significativos, no así a dosis de 20 $\mu\text{g/ml}$, en las cuales sí se observa un incremento, aunque en algunos ensayos no es significativo [31].

Por otro lado el **diazinon** y **disitón** a dosis de 10, 20, 40 y 80 $\mu\text{g/ml}$ no inducen ningún incremento en ninguna de las tres diferentes líneas celulares [30,31]. En otros ensayos el **oxldemeton metil**, muestra que puede inducir significativamente el ICH, al igual que el **fentión**, pero también únicamente a dosis relativamente altas y sólo en

cultivos celulares V79. A estas mismas concentraciones el **azinfos metil** y el **fensulfotión** parecen no incrementar la frecuencia en el intercambio de cromátides hermanas.

Walter (1981), al estudiar el efecto del **malatión** en el material genético en cultivos de linfocitos humanos, encontró que este insecticida induce un decremento significativo en el contenido de ARN y ADN, con lo que se reduce el porcentaje de células vivas, así mismo se observa un incremento en el número de aberraciones cromosómicas. Ensayos realizados con el **demeton**, han mostrado que éste promueve la síntesis de ADN a destiempo, en células humanas [30], lo mismo se observa con el **azinfos metil**, pero en este caso se requiere de activación metabólica. El **triclorfón**, también causa transformaciones oncogénicas, en fibroblastos de ratones.

El **malatión** es una de los insecticidas más utilizados en la agricultura, y debido a que algunos insecticidas organofosforados exhiben propiedades alquilantes, se han llevado a cabo ensayos con respecto a estas propiedades [36,128]. En cultivos realizados con células de ratones, que previamente fueron dosificados con **malatión** a concentraciones de 500, 1000 y 200 mg/Kg. de peso, observando 100 metafases de cada animal, las aberraciones se encontraron en cromátides y cromosomas, siendo estas, hendiduras, separaciones e intercambios, principalmente a 500 y 2000 mg/Kg., a pesar de ello no se observó que existiera una relación entre la dosis de **malatión** y el número de células con aberraciones cromosómicas. Cuando se administró repetidamente **malatión** a dosis de 500 y 1000 mg/Kg., se incrementó la frecuencia de aberraciones cromosómicas y también se ha observado que células germinativas se ven afectadas de la misma manera [128,163].

El término "hendidura" ha sido utilizado para identificar una región acromática completamente separada del segmento distal de la cromátide, de igual forma el término "separación de cromátides" se utiliza para definir el desplazamiento o la separación de cromátides.

La administración de **diclorvos** por vía inhalatoria (6 hrs. por 21 días, 5, 27, 64 $\mu\text{g/l}$) e intraperitoneal (dosis única 200 mg/Kg.) en ratas y por inhalación (32 $\mu\text{g/l}$), i.p. (dosis única 100 mg/Kg.) y oral (15,10 y 50 mg/Kg.) en hamsters mostraron en células de médula ósea y espermatoцитos primarios, en todos los casos y en ambas especies animales, que las aberraciones encontradas consistieron en cambios en las cromátides, las cuales incluyen hendiduras, separaciones e intercambios, aunque la incidencia de anomalías cromosómica meióticas, no difieren de los valores obtenidos de los controles [36,45].

Líneas celulares de linfocitos humanos, se han utilizado para determinar los efectos cromosómicos del **diclorvos**. Al analizar los resultados obtenidos, se ha observado que en las últimas 24 o 72 hrs de incubación, ocurre una degradación en los cromosomas en metafase, de forma predominante en cultivos celulares conteniendo 24 y 40 $\mu\text{g/ml}$ de **diclorvos**, mientras que en otros ensayos este incremento se ha visto a concentraciones de 5 y 10 $\mu\text{g/ml}$ (Dean, 1972) [37].

Al igual que en otros estudios, donde han utilizando líneas celulares de animales, los cultivos celulares *in vitro* muestran alteraciones cromosómicas mínimas, y de las que se han encontrado, como es el caso de hendiduras en cromosomas, que son las más comunes, no siguen una relación dosis-dependiente, principalmente al ser analizadas 24 y 72 hrs. de terminado el periodo de incubación con **diclorvos** a concentraciones entre 5 y 40 $\mu\text{g/ml}$ [37].

En los ensayos los cuales utilizan fitohemaglutinina o bromodeoxiuridina, como estimuladores de la mitosis en los cultivos celulares, los cuales permiten seleccionar la fase del ciclo celular para el estudio, después de que el **diclorvos** se ha agregado 24 hrs después de adicionado el estimulador, se ha obtenido una inhibición en la mitosis con 40 $\mu\text{g/ml}$ de **diclorvos** y a 20 $\mu\text{g/ml}$ ocurrieron muy pocas divisiones celulares, pero en ambas concentraciones no se observaron cambios significativos en el número de aberraciones cromosómicas [37].

Cuando el **diclorvos** ha sido agregado en los cultivos celulares humanos, durante la síntesis del ADN (G_1), no ha habido evidencias en la inhibición de la mitosis, aunque sí hubo una relación en la dosis y el incremento en el número de células con estados de degeneración de cromosomas en metafase, sin embargo los análisis estadísticos muestran que éstos no son significativos.

Cultivos celulares *in vitro*, de linfocitos celulares humanos, expuestos a concentraciones de 10, 20 y 40 $\mu\text{g/ml}$ de **diclorvos**, durante la síntesis y replicación del ADN ($S-G_2$), han mostrado altos grados de degeneración cromosómica, pero sin observarse incremento en hendiduras ni separaciones de cromátides (Dean, 1972).

En algunos casos, cuando la célula es incapaz de completar la mitosis, se tiene como consecuencia la muerte celular y la fragmentación de cromosomas, sin embargo, la aparición de degeneración cromosómica por el **diclorvos**, es completamente diferente. Algunos autores han sugerido que la escasa diferencia en el número de

aberraciones cromosómicas observadas en las células tratadas con **dieldorvos** al compararlas con células no tratadas, indican que no existe una relación entre la mutagenicidad y el grado de alquilación en el genoma celular, mientras que Deas (1972), menciona que el **dieldorvos** sí reacciona directamente con el ADN, mediante reacciones de alquilación.

La mayor parte de estudios realizados en animales de laboratorio, para determinar la mutagenicidad y carcinogenicidad de los insecticidas organofosforados, se ha llevado a cabo principalmente con el **dieldorvos**, debido a su amplio uso, no solo como insecticida, sino también por sus aplicaciones farmacológicas.

Se ha observado que en ratas administradas con **dieldorvos**, desarrollan neoplasias tanto malignas como benignas, principalmente en órganos endocrinos [46]. En ratas Osborne-Mendel, machos y hembras, a dosis de 150, 326 y 1000 p.p.m. por 80 días, se observó un incremento de neoplasias malignas y benignas, en ratas macho, 60% a bajas dosis y 71% a altas dosis, encontrándose un mayor número de carcinomas (48%), en comparación con la cantidad de sarcomas presentes (30%). Con lo que respecta a las hembras, el incremento de neoplasias resultó insignificante [124,126].

Las neoplasias que se observaron en este, como en otros estudios, son generalmente en órgano endocrinos, para ambos sexos. En ratas macho se encontraron 17% de adenomas y un 14% de carcinomas en glándula tiroidea, a altas dosis y en hembras, también a altas dosis, 14% de adenomas presentes en pituitaria; en glándula mamaria. Las neoplasias malignas y benignas se encontraron en machos a altas dosis, al igual que los carcinomas hepáticos [162].

En otros estudios, ratas expuestas a vapores de **dieldorvos**, 37 de 50, desarrollaron neoplasias malignas y benignas a dosis bajas, aunque en este ensayo, la mayor incidencia de neoplasias fueron benignas, pero sí hubo formación de tumores de ambos tipos, aunque éstos disminuían al aumentar las dosis. Los carcinomas se presentaron a bajas dosis.

Los órganos afectados por las neoplasias en los machos fueron el páncreas, hígado, cerebro y riñón, aunque también se observaron neoplasias malignas en piel y músculo, mientras que en hembras, se encontraron tres tumores malignos en riñón, uno diagnosticado como nefroblastoma, otro como carcinoma anaplásico con

metástasis y el tercero hemangiosarcoma, además de 4 tumores en piel y músculo. En órganos endocrinos, las neoplasias en pituitaria se incrementaron en ratas de ambos sexos a dosis altas, también hubo un pequeño incremento en la incidencia de neoplasias en tiroides y adrenales en machos, mientras que en hembras éste se observó en glándula mamaria [162].

Algunos autores mencionan que no existe una relación entre las dosis de **dieldrinos** administradas en ratas y el incremento en el número de tumores [126]. Por otra parte en diversos ensayos, la muerte de los animales se produce por crecimientos rápidos masivos de tumores [19,126].

Al administrar, 318 y 635 p.p.m. durante 80 semanas a ratones B6C3F, machos y hembras, después de 12 o 13 semanas, se observaron carcinomas hepáticos en 12 de 42 machos, mientras que la incidencia de hemangiosarcomas en médula fueron de 33% a altas dosis y de 45% a dosis bajas. En hembras, también a bajas dosis, se observaron linfosarcomas. En machos a dosis bajas, hubo un incremento de hiperplasias en células basales, papilomas en el esófago y carcinomas en el hígado [126].

Cuando se han realizado estudios en otras especies animales como perros y cerdos, los ensayos no han resultado satisfactorios, ya sea porque el tiempo en el que se efectúan esos estudios ha sido insuficiente, por ser estudios de carcinogenicidad o por falta de claridad en los resultados, por consiguiente los resultados de dichos estudios no pueden ser analizados adecuadamente.

Se ha mencionado, que por lo general, cuando una sustancia química, ha resultado ser carcinógena en el hombre, ésta también ha sido carcinógena en una o más especies animales, principalmente mamíferos, por tal razón, si un químico induce neoplasias en una especie, bien podría inducirlo en otras, de esta forma algunos autores aseguran que la incidencia de carcinomas, en una especie dada de mamíferos, podría ser de importancia para muchas otras más especies, incluyendo al hombre.

A pesar de las dificultades adicionales, que se presentan en los ensayos de mutagenicidad en personas, en comparación con los realizados en los animales de laboratorio, si se han llevado a cabo, mediante estudios epidemiológicos, principalmente en aquellas personas con altas exposiciones ocupacionales o en aquellas que han sufrido intoxicaciones agudas con estos insecticidas [17,28,45,63,124].

Según lo han mostrado las evidencias epidemiológicas, de un 68 a un 80% de los cánceres humanos, podrían ser el resultado de determinadas condiciones de vida de las personas o debido a ciertos factores ambientales, teniendo particular importancia el uso desmedido de insecticidas, realizado principalmente en zonas rurales y cuya población predominantemente es agrícola [17,28,45,124,164].

Los insecticidas organofosforados son sospechosos de producir cáncer, debido a su potencial mutágeno, de tal suerte, una exposición prolongada por parte de los usuarios, aumenta el riesgo carcinógeno/mutágeno. Generalmente a las personas expuestas se les realizan análisis hematológicos, bioquímicos y citogenéticos. De las muestras sanguíneas obtenidas de estas personas, se realizan cultivos celulares de linfocitos, sobre los cuales se realizan las pruebas de mutagenicidad para estos insecticidas.

En un estudio con 20 individuos que presentaron intoxicación crónica y otras 20, que tuvieron contacto con insecticidas organofosforados, pero que no sufrieron intoxicación crónica, de las cuales 21 personas eran sintomáticas y 15 asintomáticas, en todas ellas se observó un incremento en el Intercambio de Cromátidas Hermanas, (Sister-Chromatid Exchanges, SCE), 5.47 ± 1.3 en personas asintomáticas y 6.45 ± 1.19 en personas sintomáticas (comparando con los controles) [46].

Otras aberraciones cromosomales observadas en este estudio fueron dicentricidad sin fragmentación, aunque estas podrían haberse debido al tiempo de incubación. Según Doulut (1985), esto podría ser la consecuencia de algún daño en el ADN.

Por otro lado 31 individuos que sufrieron intoxicación aguda con malatión, mostraron un incremento en el número de aberraciones cromosómicas, observados en los cultivos celulares de linfocitos realizados con las muestras sanguíneas de todos ellos. Estas aberraciones cromosomales aparecieron inmediatamente después de la exposición, e incluso un mes después. Las dosis y concentraciones de los insecticidas no pudieron determinarse con exactitud [109].

Otros de los insecticidas que se han estudiado para determinar sus efectos cromosómicos en personas son el demeton, metil paratión, etil paratión, triclorfón, naled, dimetoato, diazinón y monocrotofos [17,28,63,124,164].

A aplicadores de insecticidas se les evaluó, la frecuencia de aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátides hermanas (ICH), utilizando cultivos de linfocitos de sangre periférica. Los insecticidas utilizados 8 hrs. al día, los últimos cinco años eran, **malatión, metil paratión, fosfamidión y monocrotofos**. El criterio para evaluar las aberraciones numéricas y estructurales, se llevaron a cabo según lo indicado por la OMS (1985).

De cada muestra se contaron 300 metafases, para determinar el número de aberraciones. Los resultados mostraron un incremento en el número de aberraciones, durante el periodo de exposición y las aberraciones en cromátides y cromosomas, fueron principalmente hendiduras, separaciones, dicentricidades con o sin fragmentos acéntricos, además de anillos e intercambios.

Puesto que a las 48 hrs. de exposición fueron observadas la mayoría de las aberraciones, se sugiere que estos insecticidas afectan principalmente la primera división celular, además la ausencia de estas alteraciones a las 72 hrs. podrían deberse a un retraso en el ciclo celular ocasionado por estos insecticidas [130]. Esto se comprobó, cuando al analizar las muestras sanguíneas de algodoneros expuestos, se encontró un alto porcentaje de células en la primera división celular, en cultivos de 72 hrs.

En grupos de personas expuestos a **demeton, etil paratión, triclorfón y naled**, los cuales habían sido aplicados durante una hora al día, tres o más días por semana en los últimos cinco años, se les tomaron muestras sanguíneas, antes y después de su jornada de trabajo. Al analizar los cultivos celulares correspondientes a las 48 hrs. de incubación, estos no mostraron anomalías cromosómicas, en cambio, en cultivos con 24 hrs. de incubación y examinando 1050 células, se encontró un pequeño aumento en el número en la frecuencia del SCE. Todos los cultivos celulares mostraron daños visibles, siendo más notorios durante el periodo de aplicación [164].

En otro estudio similar, donde los insecticidas aplicados eran **triclorfón, malatión y diazinón**, de 16 individuos expuestos, se analizaron 25 metafases de cada uno, en las cuales se observaron un incremento en la frecuencia de separación (desplazamiento) de las cromátides, siendo 5 veces mayor en la época de aplicación que en los meses de invierno.

En intoxicaciones producidas por un solo insecticida, de un total de 31 personas, los individuos que sufrieron intoxicación con malatión (14 personas), metil paratión (5), triclofon (5), y unos cuantos con dimetoato, dieldrinos y diazinón, con dosis desconocidas y cuyas intoxicaciones iban de medias a letales, las aberraciones en cromátides fueron hendiduras, separaciones e intercambios [164].

En este estudio no se observó una relación entre la severidad de la intoxicación y el daño cromosómico [45]. Algunos investigadores mencionan que existe la posibilidad de que la frecuencia en las mutaciones cromosómicas sean inducidas, en el hombre, a altas dosis de insecticidas organofosforados, específicamente con el malatión.

La incidencia de aberraciones cromosómica y estructurales podrían traer consecuencias determinantes en el desarrollo de cánceres o de ciertas enfermedades genéticas [124,130].

En este tipo de estudios epidemiológicos es difícil establecer con exactitud las dosis y duración de las exposiciones, debido a que los agricultores aplican una gran variedad de químicos y se encuentran bajo múltiples exposiciones [124,164], aunado a esto está el hecho de que la manifestación de los daños genéticos, posiblemente causados, se llevan a cabo tras largos periodos de latencia (20 a 30 años), el cual comprende el periodo de tiempo entre la exposición y el momento en que se hace presente la enfermedad [124].

Otros estudios epidemiológicos, se dedican a calcular la razón de probabilidad en el riesgo que tiene los agricultores para presentar linfomas, leucemia u otras enfermedades hematopoyéticas, las cuales podrían haber sido causadas por insecticidas. Este cálculo probabilístico, se realiza mediante comparación de sujetos expuestos y no expuestos a los insecticidas, en una misma población y que sufren las mismas enfermedades hematopoyéticas [17,28]. Las poblaciones elegidas son aquellas cuyos índices en morbilidad y mortalidad, exceden los valores nacionales promedio, encontrándose que son los estados cuya actividad predominantemente es la agrícola.

Al analizar los resultados en aplicadores de insecticidas organofosforados, se observó un incremento en la razón de probabilidad (R.P.), en el grupo de halogenados aromáticos como el **clorpirifos** y **coumatós**, cuyo uso se permite en México [28].

Para determinar una posible asociación entre el **malatión** y la incidencia de linfomas diferentes a los de **Hodgkin**, la información disponible generalmente es insuficiente, pero con el **diazinon** sí se ha observado una asociación positiva.

En la leucemia crónica linfocítica, se ha encontrado una asociación de riesgo con la exposición a los insecticidas organofosforados (R.P.= 1.1-3.1) y el riesgo se ve incrementado con el uso (R.P. = 3.1 por 21 días más). Las personas que han utilizado **coumatós**, **diclorvos** y **forato**, por un periodo de 17 años, se les ha asociado con un incremento en el riesgo de padecer linfomas diferentes a los de **Hodgkin** [28].

En otros estudios, con 578 individuos, que padecen o padecieron leucemia y 1245 controles (enfermos pero sin haber tenido contacto con estos insecticidas), se observó una elevación en el riesgo en todos los tipos de leucemia (R.P. = 1.2), además de la leucemia linfocítica crónica (R.P. = 1.4), en los agricultores [28].

Los resultados muestran, que en este estudio, los insecticidas organofosforados que mostraron un R.P.=2.0, fueron los halogenados alifáticos: **diclorvos** y **triclorfón**; halogenados aromáticos: **coumatós** y los aromáticos no halogenados: **azinfos metil**, **dioxatión**, **metil paratión**, **paratión** y **fosmet** [28].

Específicamente en la leucemia linfocítica crónica el R.P. fué de 1.7, con aquellos insecticidas organofosforados que se utilizan en los animales, tales como el **diclorvos** (R.P. = 2.2). En persona que han utilizado el **malatión** los últimos 20 años, se observó una elevación de riesgo de 3.2 [28].

Debido a que este tipo de estudios son escasos y tomando en cuenta las dificultades que conllevan los estudios con personas, se hace necesario que éstos sean más y tengan una mayor profundidad para determinar si efectivamente, existe una relación entre las enfermedades hematopoyéticas y la exposición a insecticidas y plaguicidas en general [28].

8. DISCUSION.

Desde tiempos antiguos, el hombre ha convivido diariamente con una diversa variedad de insectos, los cuales han afectado nuestra vida de diversas maneras, que van de causarnos simples molestias, hasta provocar endémias y pandemias. Como consecuencia de esto, desde la antigüedad el hombre ha utilizado plantas, sustancias orgánicas e inorgánicas para el control de insectos.

Actualmente existen seis métodos para el control de los insectos, de los cuales el método químico es el de mayor preferencia, dada la facilidad que ofrece su aplicación y por proveer un efecto inmediato, eliminando las plagas insectiles en cortos periodos de tiempo. Sin embargo esto ha provocado que los insecticidas sintéticos, sean aplicados indiscriminadamente y sin un control adecuado por parte de las autoridades correspondientes, lo cual ha provocado un deterioro ambiental, con el subsecuente riesgo para el hombre.

Con respecto a esto se ha mencionado que los insecticidas organoclorados, organofosforados y derivados N-nitrosos de los insecticidas carbamatos, pueden ser carcinógenos para el hombre. Si bien esto no se ha podido comprobar, debido a los escasos estudios realizados en el hombre, existen claras evidencias de que en algunos roedores, los insecticidas organoclorados han resultado ser promotores de tumores, principalmente hepatocarcinomas.

Desafortunadamente los ensayos de mutagenicidad, en la mayoría de los sistemas utilizados para este tipo de estudios, los insecticidas organofosforados, carbamatos y los derivados N-nitroso de éstos últimos, están sujetos a muchas controversias, las cuales impiden llegar a conclusiones determinantes en relación a su poder mutágeno y consecuentemente no puede afirmarse con certeza que resulten carcinógenos para el hombre. A pesar de esto, no debe descartarse esa posibilidad, pues si los resultados no son determinantes, el riesgo sigue presente.

Mucho se ha mencionado, que gran parte de la producción alimenticia se perdería, si los agricultores no utilizaran productos químicos para contrarrestar los efectos de las diversas plagas que dañan los cultivos, no obstante es recomendable utilizar el mínimo de insecticidas, seguir cuidadosamente las indicaciones de su uso y principalmente integrar en lo posible los otros cinco métodos existentes con los que se cuentan para el control de

insectos, y de esta forma disminuir los efectos adversos provocados por la aplicación de insecticidas sintéticos al medio ambiente, fijándose como una meta, prescindir totalmente del uso de éstos químicos.

La sugerencia anterior, podría de alguna manera, costarnos mucho trabajo, ya que la producción de éstos insecticidas y plaguicidas en general, representan fuentes de trabajo y veneficios económicos, pero la existencia de otros métodos para el control de plagas, nos brindan buenas alternativas a este respecto, además el bienestar de las personas y el medio ambiente en aún más primordial.

9. CONCLUSIONES.

Actualmente se sigue manejando, que la aplicación intencional de insecticidas al medio ambiente, por el hombre, reporta grandes beneficios económicos y de salud, no obstante esta aplicación en la mayoría de los casos se realiza de forma indiscriminada. Siendo vital eliminar gradualmente, este tipo de control de insectos, por medio de la aplicación de los métodos: Cultural, Legal, Biológico, Mecánico e Integral.

La importancia de la eliminación o sustitución de el método químico para el control de insectos y plagas en general, estriba en que dadas las propiedades fisicoquímicas, de éstas sustancias, y la aplicación desmedida de los insecticidas sintéticos: Organoclorados, Organofosforados y Carbamatos, el riesgo de carcinogénesis, puede verse incrementado. Esto ha motivado el estudio e investigación de estos insecticidas sintéticos y la relación que pudieran tener con la carcinogénesis.

Hasta estos momentos, los diversos estudios realizados, no proveen resultados concluyentes a este respecto, pero sí se ha visto que existe un riesgo para que se lleve a cabo el desarrollo de cáncer por parte de éstas sustancias, como lo muestran las diversas alteraciones genéticas y morfológicas presentes en los ensayos realizados sobre animales de experimentación, líneas celulares, sistemas microbianos y algunos estudios realizados en personas expuestas a estas tres familias de insecticidas.

Por tal motivo es importante continuar con éste tipo de estudios, mencionando además la prioridad, de que éstos también se realicen en México, para tener clara conciencia del riesgo al que estamos expuestos con los insecticidas, aunque si bien, algunos de ellos están prohibidos o restringidos en su uso, fabricación o exportación, con los que se consideran como seguros, en nuestro país, muestran evidencias que son nocivos y en algunos casos se especula que son mutágenos y carcinógenos, por lo que el desarrollo de cáncer en nuestra población, por parte de algunos de los insecticidas de uso permitido en México, está presente.

10. APENDICE.

A.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LOS PROCEDIMIENTOS DE URGENCIA [47,48].

A.1.a. EMESIS.

Indicaciones: Es usada como un medio para evacuar el estomago si el lavado gástrico no se puede comenzar inmediatamente. Es más eficaz que este último para eliminar venenos deglutidos. No es efectivo después de que se ha usado carbón activado, no debe usarse el extracto de ipecacuana. Si el paciente tiene que ser trasladado después de la administración de ipecacuana, debe conservarse con la cabeza baja para facilitar la emesis y evitar la aspiración del vómito. Si no ocurre la emesis después del uso de la ipecacuana, se lavará el estomago para prevenir la toxicidad de la emetina. Se deberá guardar el vómito para su análisis.

Contraindicaciones: No practicar emesis si el paciente ha ingerido cualquiera de las siguientes sustancias:

- Acidos o álcalis: la emesis aumenta la posibilidad de perforación gástrica.

- Kerosene: Durante el vómito, el paciente puede aspirar el contenido gástrico.

- Convulsiones: el vómito puede inducir convulsiones.

A.1.b. LAVADO GASTRICO.

Indicaciones: el lavado gástrico es muy efectivo cuando la ingestión del tóxicos descubierta dentro de las cuatro primeras horas, está indicado para la extracción de venenos en pacientes histéricos, comatosos o que no puedan cooperar por alguna otra causa. En estos pacientes deben protegerse las vías aéreas.

Contraindicaciones, Precauciones y Complicaciones: En la ingestión de ácidos o álcalis no se debe practicar lavado gástrico con sonda larga más allá de 30 minutos después de la ingestión, ya que para este tiempo la destrucción tisular ha progresado hasta el punto en que la perforación puede ocurrir si se pasa una sonda larga. Se puede pasar cuidadosamente una pequeña sonda de Levine flexible sin aumentar el peligro de perforación.

En el envenenamiento con kerosene no debe realizarse ya que al pasar la sonda gástrica es posible provocar en los niños intenso arqueo y vómito, se debe tener mucho cuidado para evitar la aspiración del contenido gástrico que contiene kerosene. El kerosene aparentemente pasa con facilidad a la traquea debido a que es aceitoso y no estimula el reflejo tusígeno. La aspiración puede evitarse mediante la intubación de la traquea con una sonda que tenga un globito inflable.

No es indicado si hay convulsiones, la frecuencia en intensidad de ellas podría aumentar al intentar pasar una sonda gástrica. Si hay alguna razón para pensar que persiste veneno no absorbido dentro del Sistema Digestivo, puede pasar una sonda al estomago después de que las convulsiones son controladas. Coloque una sonda endotraqueal para facilitar el control de la respiración y prevenir la aspiración.

El exceso de líquido tiende a aumentar la absorción del veneno para forzar el vaciamiento gástrico, por esta razón las cantidades de líquido introducidas en cualquier momento deberán ser pequeñas y su eliminación será lo más completamente posible. Las complicaciones incluyen neumonía, perforación, sangrado, náuseas, trauma físico y paro cardíaco.

A.1.c. CATARSIS Y LAVADO INTESTINAL.

Indicaciones: Pueden usarse para extraer del estomago los venenos ingeridos no absorbidos que han sido excretados en el intestino.

Contraindicaciones: No deben utilizarse cuando se han ingerido corrosivos ya que la administración de catárticos pueden aumentar la extensión de la lesión intestinal, no debe utilizarse en pacientes que muestren alterado el equilibrio electrolítico. Los catárticos irritantes tales como los vegetales (acibabo y cáscara), no deben ser usados en ningún tipo de envenenamiento, de igual forma los catárticos hipertónicos y las enemas son peligrosos en presencia de trastornos renales.

A.2. METODOS MANUALES PARA PROPORCIONAR RESPIRACION ARTIFICIAL [20,47,48].

Cuando la persona se encuentra inconsciente y deja de respirar, hay diferentes métodos para mantener o restablecer la respiración:

La figura A-1 esquematiza la forma de proporcionar respiración boca a boca y boca a nariz. Primero se debe abrir la vía aérea (a), posteriormente proporcionar la respiración boca a boca (b), observar si el paciente expira después de haberle proporcionado la respiración (c), si ésta no se restablece repetir el proceso desde el paso (b).

En la figura A-1(d), se muestra la posición de la víctima y del operador en la respiración boca a nariz, el paso (c) es el mismo en ambos casos.

No es indicado si hay convulsiones, la frecuencia en intensidad de ellas podría aumentar al intentar pasar una sonda gástrica. Si hay alguna razón para pensar que persiste veneno no absorbido dentro del Sistema Digestivo, puede pasar una sonda al estómago después de que las convulsiones son controladas. Coloque una sonda endotraqueal para facilitar el control de la respiración y prevenir la aspiración.

El exceso de líquido tiende a aumentar la absorción del veneno para forzar el vaciamiento gástrico, por esta razón las cantidades de líquido introducidas en cualquier momento deberán ser pequeñas y su eliminación será lo más completamente posible. Las complicaciones incluyen neumonía, perforación, sangrado, náuseas, trauma físico y paro cardíaco.

A.1.c. CATARSIS Y LAVADO INTESTINAL.

Indicaciones: Pueden usarse para extraer del estómago los venenos ingeridos no absorbidos que han sido excretados en el intestino.

Contraindicaciones: No deben utilizarse cuando se han ingerido corrosivos ya que la administración de catárticos pueden aumentar la extensión de la lesión intestinal, no debe utilizarse en pacientes que muestren alterado el equilibrio electrolítico. Los catárticos irritantes tales como los vegetales (acibao y cáscara), no deben ser usados en ningún tipo de envenenamiento, de igual forma los catárticos hipertónicos y las enemas son peligrosos en presencia de trastornos renales.

A.2. METODOS MANUALES PARA PROPORCIONAR RESPIRACION ARTIFICIAL [20,47,48].

Cuando la persona se encuentra inconsciente y deja de respirar, hay diferentes métodos para mantener o restablecer la respiración:

La figura A-1 esquematiza la forma de proporcionar respiración boca a boca y boca a nariz. Primero se debe abrir la vía aérea (a), posteriormente proporcionar la respiración boca a boca (b), observar si el paciente expira después de haberle proporcionado la respiración (c), si ésta no se restablece repetir el proceso desde el paso (b).

En la figura A-1(d), se muestra la posición de la víctima y del operador en la respiración boca a nariz, el paso (c) es el mismo en ambos casos.

Cuando éste tipo de resucitación no puede ser usado, otra alternativa es la de utilizar el llamado método artificial (Figura A-2). El operador se arrodilla a ambos codos de la víctima, los cuales deben estar doblados como lo muestra la figura, el operador debe colocar sus manos una a cada extremo de la columna justo debajo de los hombros, ejercer presión lenta y firmemente deslizando las manos hacia abajo, posteriormente liberar lentamente la presión y colocar las manos debajo de los brazos del sujeto, cerrando lentamente el ángulo de los codos, después se abre el ángulo hacia el operador y se levantan los brazos balanceándolos hacia atrás, posteriormente bajarlos lentamente. Repetir el proceso aproximadamente 12 veces por minuto.

Figura No. A-1.

Forma de proporcionar respiración boca a boca y boca a nariz [75].

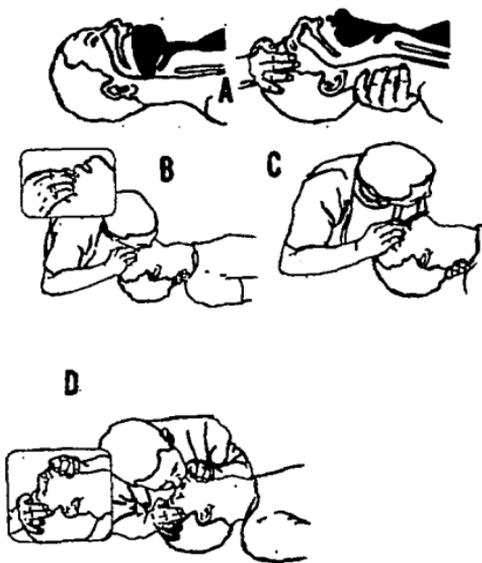
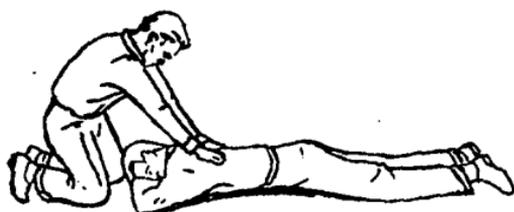


Figura No. A-2

Método artificial para reestablecer o mantener la respiración [20].



Exhalation



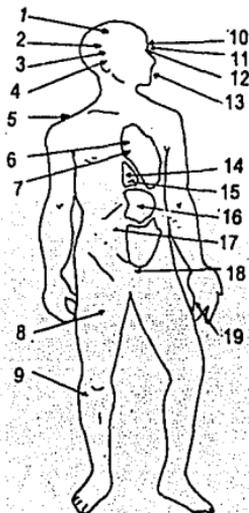
Inhalation

Figura No. A-3

Síntomas producidos por el envenenamiento con insecticidas.

- | | | |
|--------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 1. Coma | 7. Edema pulmonar | 13. Salivación |
| 2. Convulsiones | 8. Fibrilación muscular | 14. Taquicardia |
| 3. Dolor de cabeza | 9. Debilidad muscular | 15. Elevación de la presión sanguínea |
| 4. Vértigo | 10. Miosis | 16. Vómito |
| 5. Sudación | 11. Lacrimación excesiva | 17. Dolor abdominal |
| 6. Dísnea | 12. Visión borrosa | 18. Diarrea |
| | | 19. Temblor |

Localización de los principales sitios afectados por los insecticidas [20]



Cuadro A-1

Medidas para el control de Convulsiones [48].

Método	Vía y forma de administración	Ventajas	Desventajas
Diazepam (Valium)	2-10 mg I.V. a 1 mg/min	Escasa depresión de la respiración	No es eficaz en todos los tipos de convulsiones
Difenilhidantoína (Dilantin)	Adminístrese de 0.1 a 0.5 g I.V. lentamente. Dosis máx. 1 g	Poca depresión respiratoria. Su efecto dura 12 hrs.	No es efectiva en todos los tipos de convulsiones.
Trimetadona (Tridione)	Adminístrese 1 g I.V. lentamente. Dosis máx. 5 g.	Poca depresión respiratoria.	No es efectiva en todos los tipos de convulsiones.
Fenobarbital Sódico	Adminístrese 1 mg/Kg I.M. o vía oral. Dosis máx. 5 mg/Kg	Su efecto dura de 12 a 24 Hrs.	En sobredosis causa depresión respiratoria intensa y persistente.
Pentobarbital Sódico	Administrar 5 mg/Kg vía oral, rectal o I.V. con sol. estéril al 2.5% a una vel. no mayor de 1 ml/min hasta que las convulsiones se hayan controlado	Buen control de la dosis inicial.	No se pueden controlar sus efectos después de que se ha administrado. Puede producir una intensa depresión respiratoria.
Praldehído	Adminístranse de 4 a 16 ml (0.05 a 0.2 ml/Kg) por vía oral, rectal o I.M.	Poca depresión respiratoria. Su efecto dura 12 horas.	Es peligroso en presencia de enfermedades hepáticas.
Eter	Goteo abierto.	La dosis se determina fácilmente; se puede mantener un buen control minuto a minuto; no necesita precauciones de esterilidad.	Es difícil su administración en presencia de convulsiones. Además existe la posibilidad de una explosión.
Tiopental Sódico (Pentothal Sódico)	Adminístrese una sol. estéril al 2.5% vía I.V. lentamente. Dosis máxima 0.5 ml/kg.	Buen control minuto a minuto. Puede ser administrado durante las convulsiones.	Dosis mayores de las recomendadas pueden causar depresión respiratoria persistente
Cloruro de Succinilcolina	Administrar de 10 a 50 mg vía I.V. lentamente y dese respiración artificial durante los periodos de apnea. Repítase como sea necesario.	Controla las convulsiones de cualquier tipo. Su efecto dura solamente de 1 a 5 min. La circulación ordinariamente no se afecta.	Se debe mantener respiración artificial durante su uso. No hay antídoto. La apnea puede persistir por varias horas.

Cuadro A-2.

Principales Signos y Síntomas Agudos y Crónicos Provocados por la Intoxicación con Insecticidas Organoclorados.

Agudos	Crónicos	
Hiperexcitabilidad	Efectos en el SNC	Afecciones hepáticas y renales
Vómito	pérdida de memoria	Citotoxicidad
Convulsiones	cambios de personalidad	
Temblores	insomnio	Carcinogénesis
Cefalea	fatiga	
Nauseas	ansiedad	Efectos Hematopoyéticos
Debilidad	depresión	anemias
Ataxia	alucinaciones	leucemias
	hiperirritabilidad	leucocitosis
	Reducción en el conteo de espermatozoides	granulocitosis
	Afecciones Cardiovasculares	pinocitosis

Cuadro A-3.

Terapia Para el Envenenamiento Agudo por Insecticidas Organoclorados.

Medidas de Urgencia	Medidas Generales
Contaminación dérmica lavar con abundante agua y jabón	Convulsiones diazepam 5 a 10 mg i.v. fenobarbital sódico 100 mg subcutáneo pentobarbital sódico subcutáneo 100 a 500 mg i.v. gluconato de calcio 10 ml al 20% i.v.
Ingestión realizar emesis administrar carbón activado realizar lavado gástrico realizar lavado intestinal administrar catártico salino	Excreción colestiramina (resina) 3 a 8 g 4 veces al día
Dar respiración artificial con oxígeno	

Cuadro A-4

Principales Signos y Síntomas Agudos y Crónicos producidos en la Intoxicación con Insecticidas Carbamatos .

Agudos			Crónicos
Ligeros	Moderados	Severos	
Dolor de cabeza Mareos Fatiga Dermatitis Alergias Visión borrosa Disnea conjuntivitis	Nauseas Salivación Lagrimeo Dolor abdominal Vómito Fasciculación muscular Pulso lento Sudoración Pesadez en el pecho	Diarrea Jadeo Dificultad respiratoria Parálisis de extremidades Convulsiones	Inhibición de la Acetil Colinesterasa

Cuadro A-5.

Terapia Antidótica en la Intoxicación Aguda y Crónica por Insecticidas Carbamatos.

Agudos		Crónicos	
Medidas de Urgencia	Medidas Generales	Antídoto	
Ventilación Proporcionar respiración artificial y oxígeno. Lavado de la piel Lavado gástrico Catarsis	Eliminar secreciones Tratar convulsiones	Atropina: de 1 a 2 mg I.M. cada 3 a 8 minutos. 2 mg como dosis de man- tenimiento.	Evitar exposiciones futuras a sustancias inhibitorias de la Acetil Colinesterasa.

Cuadro No. A-6.

Principales signos y síntomas agudos y crónicos provocados con insecticidas organofosforados.

Agudos			Crónicos
Efectos Muscarínicos	Efectos Nicotínicos	Efectos en SNC	
Incremento en secreciones bronquiales Edema pulmonar Cianosis Disnea Náuseas Vómito Dolores y calambres abdominales Diarrea Incontinencia urinaria y fecal Sudoración Incremento en la salivación Incremento en secreción lacrimal Bradycardia Caída en la presión sanguínea Miosis Visión borrosa	Espasmos musculares Fasciculaciones Debilidad en las extremidades Debilidad en los músculos de la respiración Palidez Taquicardia Elevación de la presión sanguínea Hiperglicemia	Ataxia Fallas en el habla Pérdida de reflejos en el tendón Ataques Coma	Depresión respiratoria Debilidad muscular: faciales ocular externo de extremidades inferiores y superiores de los músculos flexores del cuello Depresión de los reflejos de los tendones Hipersecreción: lacrimales bronquiales Escalofríos Hipotonía Disnea Convulsiones tónicas y clónicas Lesiones neurológicas periféricas Hiperexcitabilidad

Cuadro A-7

Terapia Antidótica en la Intoxicación Aguda y Crónica por Insecticidas Organofosforados.

Agudos	Crónicos
<p>Contaminación cutánea: Retirar ropa contaminada Lavar la piel con abundante agua y jabón</p> <p>Tratamiento inicial: Establecer vía aérea permeable Proporcionar respiración artificial Lavado gástrico con agua corriente Emesis con jarabe de ipecacuana (30 ml) Carbón activado (60 g)</p> <p>Antídotos: Atropina 2-3 mg vía I.V. Pralidoxima 1-2 g infusión I.V. Obidoxima 250 mg vía I.V. tres veces al día</p> <p>Medidas generales: Eliminar secreciones pulmonares Tratar convulsiones con fenotión, diazepam o pentobarbital Tratar neumonía con cefuroxima</p>	<p>Atropina Pralidoxima Obidoxima Terapia física Bronconeumonía: Antibióticos</p>

11. GLOSARIO.

ABERRACION CROMOSOMICA: Desviación del curso normal y que solo afecta a un cromosoma.

ADENOMA: Tumor benigno de origen y estructura glandular.

ANOREXIA: Falta de apetito.

ANTAGONISTA: Fármaco que se opone a la acción del tóxico, compitiendo con el, por el receptor o al estimular una actividad orgánica contraria a la inducida por el tóxico para que anule o supere ésta.

ANTIDOTO: Sustancia que actúa sobre el tóxico, inactivándolo o impidiendo su conexión con los receptores, dentro del organismo, al destruirlo, bloquearlo o al transformarlo en un producto menos tóxico.

APREHENSION: Ansiedad.

ATAXIA: Falta de coordinación principalmente en los movimientos musculares sin que exista debilidad muscular.

BIODEGRADACION: Degradación mediante procesos biológicos, de una sustancia extraña, para formar una sustancia menos tóxica que la original al transformarla en derivados polares e hidrosolubles y de esta forma ser excretada con mayor facilidad del organismo..

CARCINOGENESIS: Producción de carcinoma.

CARCINOMA: Cáncer o tumor maligno constituido por células epiteliales polimorfas con tendencia a infiltración de tejidos próximos.

CATARTICO: Que produce catarsis, causante de evacuación intestinal. Medicina empleada para producir evacuación intestinal. Purgante.

CODON: Serie de tres bases en una molécula de ADN o ARN, que codifica un aminoácido específico.

CODIFICAR: Transmisión de la información genética a proteínas que rige la sucesión de aminoácidos en la cadena polipeptídica que forman cada proteína sintetizada por la célula.

DEFOLIANTE: Líquido que causa defoliación. Deshojar.

DEGRADACION: Degeneración. Reducción de un compuesto químico a otro más simple.

DESPOLARIZACION: Acción o efecto de neutralizar la polaridad. Inversión del potencial de reposo en las membranas celulares excitables cuando se estimulan, la tendencia del potencial de membrana a tornarse positiva respecto al potencial fuera de la célula.

DETOXIFICACION: Reducción de las propiedades tóxicas de los venenos en el organismo, mediante un tratamiento por el cual los tóxicos son removidos del paciente intoxicado.

DIALISIS: Separación por un proceso de ósmosis de las sustancias coloides y cristaloides.

DISNEA: Respiración difícil o laboriosa.

DOSIS: Cantidad administrada en determinado tiempo de medicación. Dosis mínima de un medicamento que tiene acción terapéutica.

ECOSISTEMA: Unión fundamental en ecología entre los organismos vivos y los no vivos.

EDEMA: Acumulación excesiva de líquidos en los espacios tisulares provocando hinchazón.

EMESIS: Acto de vomitar.

EPIGENICO: En carcinogénesis, agente que no interactúa directamente con el ADN, pero que puede causar cambios en éste por medio de otros mecanismos.

FASCICULACIONES: Breve reacción contractil de un músculo, desencadenada por una única descarga máxima de impulsos en las neuronas motoras que lo inervan.

FENOTIPOS: Toda la construcción física, bioquímica y fisiológica de un individuo determinada por medios genéticos como ambientales.

FIBROADENOMA: Tumor benigno que contiene tanto elementos fibrosos como glandulares.

FIBROBLASTOS: Célula estrellada del tejido conjuntivo presente en el tejido fibroso, también denominado fibrocito.

GANGLIONEUROMAS: Tumor benigno formado por fibras nerviosas y células ganglionares maduras.

GENOMA: El conjunto o conjuntos de cromosomas que se encuentran en cada una de las células de un organismo.

HEMANGIOSARCOMA: Tumor maligno compuesto por células endoteliales atípicas. También conocido como hemangioendoteloma.

HEMOPERFUSION: Paso de sangre por sistemas extracorpóreos.

HIPOTONIA: Disminución de la tensión o tonicidad normal; especialmente disminución de la presión ocular o del tono muscular.

HOMEOSTASIS: Dícese del conjunto de procesos fisiológicos coordinados y de mecanismo de retroalimentación que mantienen los sistemas orgánicos del individuo dentro de límites estrechos de funcionamiento, así las funciones de todos los sistemas orgánicos están integradas por ajustes automáticos que operan para compensar las alteraciones producidas por factores internos o externos del individuo.

INGREDIENTE ACTIVO: Sustancia que entra en la formación de un compuesto o mezcla y es el causante del efecto deseado de esa formulación.

INTOXICACION: Envenenamiento o el estado patológico producido por un fármaco, suero, alcohol o cualquier sustancia tóxica.

LINFOMA: Cualquier neoplasia usualmente maligna de los tejidos linfáticos.

LINFOSARCOMA: Linfoma maligno compuesto de células aplásicas que producen linfocitos o linfoblastos, de acuerdo con el grado de diferenciación.

METABOLISMO: Suma total de todas las reacciones bioquímicas en el cuerpo, sintéticas (anabólicas) y degradativas (catabólicas).

METABOLITO: Sustancia derivada del metabolismo.

METASTASIS: Transferencia de la enfermedad desde un foco primario a uno distante, no directamente relacionado por el transporte de agentes causales o células a través de los vasos sanguíneos o linfáticos.

MOSIS: Contracción anormal de la pupila a menos de 2 mm.

MUTACION: Cambios en las características de un organismo producido por el material hereditario.

MUTAGENO: Sustancia o agente que produce mutación genética.

NECROSIS: Muerte patológica de una célula o grupo de células en contacto con células vivas.

NEFROBLASTOMA: Tumor de Wilm. Tumor renal maligno compuesto principalmente de tejido mesodermico.

NEOPLASIA: Formación de tejido nuevo que puede tener carácter o no de tumor.

NEOPLASMA: Crecimiento aberrante nuevo de células o tejidos anormales que resulta de un proceso neoplásico. Tumor.

NEUROPATIA: Cualquier enfermedad no inflamatoria de los nervios periféricos. Lesiones de un nervio o nervios con pérdidas de funciones reflejas sensitivas y motoras de las partes que inerva.

NEUROTOXICO: Cualquier sustancia que produce un efecto tóxico a nivel de Sistema Nervioso Central o Periférico.

NEUROTRANSMISOR: Agente químico producido por una neurona, por lo común en la terminación nerviosa que reacciona con el receptor de una célula vecina o alguna otra de un sitio distante, y produce respuesta en la célula receptora.

ONCOGEN: Gen cuyo fenotipo es la transformación malignas de células en cultivo o la producción de tumores en animales. Gen capaz de producir un tumor cuando es activado.

PERMEABILIDAD: Propiedad o estado de ser permeable.

PERMEABLE: Que puede ser atravesado por una sustancia.

PROTO-ONCOGEN: Gen celular normal que puede convertirse en un oncogén tras su activación maligna por diversos mecanismos moleculares.

RECEPTOR: Supuesto grupo molecular o atómico de la célula que tiene la facultad de unirse a otras moléculas específicas.

SEGREGACION CROMOSOMICA: Separación de genes alelicos durante la meiosis, como cromosomas homólogos que empiezan a emigrar hacia los polos de la célula, de modo que finalmente los miembros de cada par de genes alelicos pasan a gametos separados.

SINAPSIS: Sitio de contacto funcional de neuronas a nivel del cual el impulso se transmite desde una neurona hacia la otra por medios eléctricos o químicos.

TERAPIA: Tratamiento de la enfermedad, destinado a limitar la intensidad del efecto nocivo o a invertirlo.

TERATOGENO: Sustancia que produce defectos en los procesos reproductivos resultando en la reducción productiva debido a la mortalidad fetal o embrionaria.

TOXICIDAD: Propiedad relativa de una sustancia y puede ser directa e indirectamente indeseable hasta donde afecte al hombre, pero siempre se refiere a un efecto nocivo sobre algún mecanismo biológico.

TOXICO: Perteneciente o relativo a un veneno o toxina, causado por éste o de su naturaleza que manifiesta los síntomas de infección grave.

12. BIBLIOGRAFIA.

1. ALBERT, Lilia. Plaguicidas organoclorados II. Contaminación de algunos quesos mexicanos por plaguicidas organoclorados. *Revista de la Sociedad Química de México*. 22 (2), 65-72 (1978).
2. ALBERT, Lilia. Plaguicidas, Salud y Ambiente. Instituto Nacional de Investigaciones sobre Recursos Bióticos, Xalapa, Ver. México, 1983.
3. ALCORN, Esther. Airway irritation from carbaryl. *Clinical Toxicology* 16 (3), 297-298 (1980).
4. ALT GOES, Elizabeth. Suspected foodborne carbamate pesticide intoxication associated with ingestion of hydroponic cucumbers. *American Journal of Epidemiology*. 111 (2), 254-260 (1980).
5. AMES, Bruce N. Endogenous mutagens and the causes of aging and cancer. *Mut. Res.* 250, 3-16(1990).
6. ARGUIJO DE LA ROSA H. Analisis del uso de insecticidas en el cultivo algodonerero y toxicidad de diferentes productos sobre el picudo: *anthonomus grandis* Boh., de la comarca lagunera, *Revista Chapingo*, 15 (67-68), 134 (1990).
7. ARIÉNS, E.J. *Introducción a la Toxicología General*. Edit. Diana, México 1981.
8. ASHWOOD-SMITH, M.J. Mutagenicity of dichlorvos. *Nature*. 240(5381), 418-419(1972).
9. BALLANTYNE, Bryan. Toxicology and Hazard Evaluation of Cyanide fumigation Powders. *Clinical Toxicology*, 26 (5-6), 325-335 (1988).
10. BANCA NACIONAL DE MEXICO. *Agroquímicos. Exámen de la Situación Económica de México*, 68 (801), 398-402 (1992).
11. BARROS, Silvia. Dose-dependent study of liver lipid peroxidation related parameters in rats treated with PP'-DDT. *Toxicol Letters*, 70 (1), 33-38 (1984).
12. BAYER, Marc. *Toxicol Emergencies*. Edit. Robert J. Brady Co. USA, 1984 1a. Edic.
13. BEATTIE, Kenneth. Involvement of DNA replication and repair in mutagenesis of *haemophilus influenza* induced by N-Nitrosocarbaril. *Mut. Res.* 24, 105-115 (1974).
14. BENTUR, Y. Pharmacokinetics of obidoxime in organophosphate poisoning associated with renal failure. *Clin. Toxicol.*, 31 (2) 315-322 (1993).
15. BHARDWAJ, H.L. Effects of cotton genotypes on numbers of Adult Lady Beetles. *J. Agric. Sci. Camb.*, 108, 681-689 (1987).
16. BLAIR, Aaron. Leukemia Among Nebraska Farmers: A Death Certificate Study. *American Journal of Epidemiology*, 110 (3), 264-273 (1979).

17. BLAIR, Aaron. Pesticide Exposures and Other Agricultural Risk Factors for Leukemia Among Men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.* 50, 6585-6591 (1990).
18. BLAIR, Aaron. *The Effect of Pesticide on Human Health*. Edit. Princeton Scientific Publishing Co. Inc. 1a. Edic. Springfield, Virginia, 1990.
19. BLAIR, D. Dichlorvos a 2-year inhalation carcinogenesis study in rats. *Arch. Toxicol.* 34(4), 281-294(1976).
20. BOHMONT, Bet. *The Standard Pesticide User's Guide. Revised and Enlarged*. Edit. Prentice Hall, Inc., New Jersey, 1990, 1a. Edic.
21. BOTELLO, Alfonso. La Contaminación Marina ya la Urgencia de su Legislación. *OMNIA. Revista de la Coordinación de Estudios de Posgrado. UNAM* 7(232), 59-63 (1991).
22. BOYER, Jayne. Fidelity of DNA Replication by Extracts of Normal and Malignantly Transformed. *Cancer Res.* 53 (14), 3270-3275 (1993).
23. BRARTHEL E. Increased Risk of Lung Cancer in Pesticide Exposed Male Agricultural Workers. *J. Toxicol. And Environ. Health.* 8 (5-6), 1027-1040 (1981).
24. BRIDGES, B.A. Mutagenicity of dichlorvos and methyl methane sulfonate for *Escherichia coli* wp2 and some derivatives deficient in DNA repair. *Mut. Res.* 19, 295-302(1973).
25. BROWNING, E. *Toxic solvents*. Edit. Edward Arnold & Co. 1a. publicación, London 1953.
26. CAIRNS, John. *El Cáncer*. Edit. Prensa Científica, 2a. Edic., Barcelona España, 1986.
27. CAMPOS, Elva. Determinación de la Actividad de Enzimas de Función Hepática en Trabajadores Expuestos a Diferentes Tipos de Pesticidas. *Bioquímica*, 15 (62), 31-38 (1991).
28. CANTOR, Kenneth. Pesticides and Other Agricultural Risk Factor For Non-Hodgkin's Lymphoma Among Men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.* 52, 2447-2455 (1992).
29. CHAMBERS, Janice. Role of Detoxication Pathways in Acute toxicity Levels of Phosphorothionate Insecticides in the Rat. *Life Sciences*, 54 (18), 1357-1364 (1994).
30. CHEN, H.H. Induction of Sister-Chromatid Exchanges and Cell Cycle Delay in Cultured Mammalian Cells Treated with Eight Organophosphorous Pesticide. *Mut. Res.*, 88 (3), 307-316 (1981).
31. CHEN, H.H. Sister-Chromatid Exchanges and Cell-Cycle Delay in Chinese Hamster V72 Cells Treated with 9 Organophosphorous Compounds (8 Pesticides and 1 Defoliant). *Mut. Res.* 103 (3-6), 307-313 (1982).
32. COHEN, Samuel. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science.* 249, 1007-1011(1990).

33. COHEN, Samuel. Genetic errors, cell proliferation and carcinogenesis. *Cancer Res.* 51(24), 6493-6505(1991).
34. CORTES, J.P. Late peripheral neuropathy due to an acute voluntary intoxication by organophosphorus compounds. *Clin. Toxicol.* 18(12), 1453-1462(1981).
35. DAVID, H. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 84(10), 764-771(1992).
36. DEAN, B.J. Cytogenetic studies with dieldrin in mice and chinese hamsters. *Arch. Toxicol.* 30(1), 39-49(1972).
37. DEAN, B.J. The effect of dieldrin on cultured human lymphocytes. *Arch. Toxicol.* 30(1), 75-85(1972).
38. DEAN, Timothy. Immunosuppression by aldicarb of T cells response to antigen-specific and polyclonal stimuli results from defective IL-1 production by the macrophages. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 106(3), 408-417(1990).
39. DE BLEKER, Jan. Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and metoxy parathion poisoning. *Clin. Toxicol.* 30(3), 333-345(1992).
40. DE BLEKER, Jean. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of case and review of the literature. *Clin. Toxicol.* 30(3), 321-329(1992).
41. DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION, Plaguicidas utilizados en México. 19 de agosto 1991.
42. DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION, Norma Oficial Mexicana NOM 045-SSA1-1993. Plaguicidas-Productos para su uso agrícola, forestal pecuario, de jardinería, urbano e industrial-etiquetado. 10 de marzo 1994.
43. DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION, Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM 049-SSA1-1993. Requisitos sanitarios para el almacenamiento, distribución, venta y aplicación de plaguicidas de uso doméstico. 14 de abril 1994.
44. DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION, Proyecto de Norma Oficial NOM 050-SSA1-1993. Requisitos para la regulación y control sanitario de almacenamiento, distribución, venta y aplicación de plaguicidas extremadamente y altamente peligrosos. 14 de abril 1994.
45. DIETER WILD, Mutagenicity studies on organophosphorus insecticides. *Mut. Res.* 32, 133-150(1975).
46. DOLOUT, F. Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in a population exposed to pesticides. *Mut. Res.* 143, 237-244(1985).
47. DREIBACH, Robert. Manual de Envenenamientos. Edit. El Manual Moderno, 1a. Edición, 1970.

48. DREISBACH, Robert. Manual de Toxicología Clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. Edit. El Manual Moderno, 5a. Edición, México, 1983.
49. DRILL. Farmacología Médica. Edit. Fournier, S.A. México, 1971.
50. DWAIN, Melvin. Carcinogenicity of dimethoate. Environ. Res. 34(2), 193-211(1984).
51. EISENBRAND, G. The reaction of nitrite with pesticides II. Formation, chemical properties and carcinogenic activity of the N-nitroso derivative of N-methyl-1-naphthyl carbamate (carbanil). Food Cosmet. Toxicol. 13, 365-387(1975).
52. ELESPURU, R. Nitrosocarbaryl as a potent mutagen of environmental significance. Nature. 247(5440), 386-387(1974).
53. ESSIGMANN, Ellen. Enzymatic alterations in mouse hepatic nodules induced by a chlorinated hydrocarbon pesticide. Cancer Res. 41, 2823-2831(1981).
54. FRBER, Emmanuel. Cellular adaptation in the origin and development of cancer. Cancer Res. 51(11), 2751-2761(1991).
55. FERNICOLA, Nilda. Nociones Básicas de Toxicología. Edit. OMS, México, 1985.
56. FLASKOS, Jhon. The toxicity of organophosphate compounds towards cultured PC 12 cells. Toxicol. Lett. 70(1), 71-76(1994).
57. FLODSTRÖM, Sten. Tumor promotion related effects by the cyclodiene insecticide endosulfan studied *in vitro* and *in vivo*. Pharmacol. Toxicol. 62(4), 230-235(1988).
58. GANT, Daniel. Ciclodieno insecticides inhibit GABA_A receptor-regulated chloride transport. Toxicol. Appl. Pharmacol. 88(3), 313-321(1987).
59. GARCIA, F. Farmacología. Edit. ESPAXS, 1a. Edición, España, 1978.
60. GARCIA, F. Residuos de insecticidas organofosforados en los suelos de La Comarca Lagunera, Méx. Revista Chapingo. 15(67-68), 172-175(1990).
61. GAYARTI, R. Pinyctic stimulation in *Dictyostelium discoideum* by *g*-benzene hexachloride. J. Cell. Physiol. 158, 523-526(1994).
62. GISBERT, Juan. Medicina Legal y Toxicología. Edit. SALVAT, 1a. Edición, Barcelona España, 1991.
63. GOLDBERG, Helen. Survey of exposure to genotoxic agents in primary Myelodysplastic Syndrome: Correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease. Cancer Res. 50, 6875-6881(1990).

64. GONZALES, Marcela. Chromosomal aberrations in cultured human lymphocytes treated with aldicarb a carbamate pesticide. *Mut. Res.* 191, 99-103(1987).
65. GONZALES, Marcela. Induction of sister-chromatid exchanges in cultured human lymphocytes by aldicarb, a carbamate pesticide. *Mut. Res.* 138, 175-179(1984).
66. GONZALES, Marcela. Nitroso-aldicarb induces sister-chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro*. *Mut. Res.* 204(4), 665-668(1988).
67. GOODMAN, L. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Interamericana, 5a. Edición. México, 1979.
68. GUPTA, Ramesh. Subacute toxicity of aldicarb: Prevention on treatment with mepentine and atropine. *Drug. Develop. Res.* 24, 343-353(1991).
69. GUVEN, H. The adsorption of dichorvos by activated charcoal *in vitro*. *Pharmacol. Toxicol.* (Supplement). 73(II), 100(1993).
70. GUYTON, Arthur. *Tratado De Fisiología Médica*. Edit. Interamericana. 6a. Edición México, D.F., 1984.
71. HAMADA, J. Metastatic capacity and intercellular communication between normal cell and metastatic cell clones derived from a rat mammary carcinoma. *Cancer Res.* 48, 5129-5132(1988).
72. HANNA, P.J. Mutagenicity of organophosphorus compounds in bacteria and *Drosophila*. *Mut. Res.* 28, 405-420(1975).
73. HASSAN, Michael. Correlation of serum pseudocholinesterase and clinical course in two patients poisoned with organophosphate insecticides. *Clin. Toxicol.* 18(49), 401-406(1981).
74. HAYES, W. *Handbook of Pesticides Toxicology*. Vol.2, Edit. Academic Press. 1a. Edición. U.S.A. 1991.
75. HAYES, W. *Toxicology of pesticides*. Edit. Williams & Wilkins Co., 1a. Edición. Baltimor U.S.A. 1975.
76. HOLAN, G. New halocyclopropane insecticides and the mode of action of DDT. *Nature.* 221, 1025-1029(1969).
77. KAMB, Alexander. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumors type. *Science.* 264, 436-440(1994).
78. KATTZUNG, Bertman. *Farmacología Básica y Clínica*. Edit. El Manual Moderno. 1a. Edición. México, 1984.
79. KELLER, W.C. Acomparision of the effects of mineral oil, vegetable oil, and sodium sulfate on the intestinal absorption of DDT in rodents. *Clin. Toxicol.* 16(2), 223-231(1980).
80. KLAASSLEN, D. *Toxicology. The basic science of poisons*. Edit. Mac.Millan Publishing Co. La. Edición. Toronto Canadá, 1986.

81. KNOX, Eugene. Antizymes, adaptation and homeostasis. *The new England J. Med.* 295, 784-785(1976).
82. KORT, Wim. The use of atropine and oxime in organophosphate intoxications: A modified approach. *Clin. Toxicol.* 26(3-4), 119-208(1988).
83. KRECHNIAK, J. Interaction of lindane and carbaril on hepatic microsomal enzymes in rats. *Pharmacol. Toxicol. (Supplement)*. 73(II), 99(1993).
84. LABELLA, Frank. Organochlorine insecticides and general anesthetics: a comparison of their neural. *Presp. Biol. Medic.* 24(3), 447-456(1981).
85. LAWRENCE, L.J. Interaction of lindane, toxaphene and ciclodienes whit brain-specific t-butybicyclophosphorotinate receptor. *Lice Sci.* 35, 171-178(1984).
86. LE BLANC, francis. A severe organophosphate poisoning requiring the use of an atropine drip. *Clin Toxicol.* 24(1), 69-76(1986).
87. LERDA, Danielle. Estudios citogeneticos, bioquimicos y de la función reproductiva en personas expuestas a plaguicidas. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.* 24(3), 247-255(1990).
88. LIESKE, C.N. pH effects in the spontaneous reactivation of phosphinylated acetylcolinesterase. *Life Science.* 46(17), 1189-1196(1990).
89. LILLY, Lorna. Chromosome aberration induced in rat lymphocytes by N-nitrosocompounds as a possible basis for carcinogen screening. *Nature.* 258(5536), 611-612(1975).
90. LINDEN, Christopher. Acute ingestion of boric acid. *Clin. Toxicol.* 24(4), 269-279(1986).
91. LIOTTA, Lance. Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res.* 51,5054s-5059s(1991).
92. LITTER, Manuel. Compendio de Farmacología. Edit. El Ateneo, 4a. Edición, Argentina, 1988.
93. LOEB, L.A. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res.* 51, 3074-3079(1991).
94. LOOMIS, Ted A. Fundamentos de toxicología. Edit. ACRIBA, 1a. Edición, Zagagoza, España, 1982.
95. MALIK, J.K. Toxicity and metabolism of malathion and its impurities in isolated rat hepatocytes: Role of glutathione. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 66(1),69-76(1982).
96. MARCO, María-Pilar. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay of carbaril. *J. Agric. Food. Chem.* 41(3), 423-430(1993).
97. MARKOWITZ, Steven. Poisoning of urban family due to misapplication of husehold organophosphate and carbamate pesticides *Clin. Toxicol.* 30(2), 295-303(1992).

98. MARX, Jean. How p53 suppresses cell growth. *Science*. 262, 1644-1645(1993).
99. MASLANSKY, C.J. Evidences for an epigenic mode of action in organochlorine pesticide hepatocarcinogeny a lack of genotoxicity in rat mouse and hamsters. *J. Toxicol. Environ. Health*. 8, 121-130(1984).
100. MATTHEW, J. *Toxicology. Diagnosis and tretment of human poisoning*. Edít. ELSEVIER, 1a. Edición, U.S.A. 1988.
101. MILBY, Thomas. Prevention and management of organophosphate poisoning. *JAMA*, 216(13), 2131-2133(1971).
102. MOGENS, Unger. Organochlorines compounds in human breast fat from deceased with or without breast cancer an in biopsy maternal from newly diagnosed patients undergoing breast sugery. *Environ. Res*. 34(1), 24-28(1984).
103. MOHON, G. Mutagen compounds activity of nonfunctional alkylating agents including organophosphorus insecticides. *Mut. Res*. 20, 7-15(1973).
104. MONGOMERY, R. *Bioquímica. Casos y Textos*. Edít. Wolf Publishing. 5a. Edición, Barcelona, España, 1993.
105. MONTOYA M.A. *Intoxicaciones y Envenenamientos*. IMS, 1a. Edición, Méx. 1981.
106. MUAN, Berit. A method for determination of the main metabolites of malathion in biological samples. *J.Agric. Food Chem*. 37(4), 1081-1085(1989).
107. MUAN, Berit. Elimination of intravenously injectes malathion in sheep. *J. Agric. Food Chem*. 34(4), 1085-1088(1989).
108. NAZARETHRABELLO, M. Cytogenetic study on individuals occupationally exposed to DDT. *Mut. Res*. 28, 449-454(1975).
109. NICHOLAS, Ann. Induction on sister-chromatid exchanges in cultures human cell by organophosphorus insecticide: malathion. *Mut. Res*. 67, 167-172(1979).
110. NISHIO, Akira. Introduction of sister chromatid exchanges in chinese hamsters ovary cells by organophosphate insecticides an the oxigen analogs. *J. Toxicol. Env. Health*. 8(5-6), 939-946(1981).
111. OZOE, Yoshihisa. Synthesis and structure-activity relationships of a series of insecticidal dioxatricyclodecenes acting as the noncompetitive antagonist of GABA_A receptors. *J. Agric. Food Chem*. 41(1), 2135-2141(1993).
112. PACHECO, J.J. Análisis toxicológico de las regiones algodoneras Del Valle del Yaqui. Costa de Hermosillo, Son. Méx. El caso del picudo del algodono *Anthonomus grandis*. *Agrociencia*. 76, 59-75(1989).

113. PEACER, Neil. Leukemia among New Zealand agricultural workers a cancer registry-based study. *Amer. Jour. Epidem.* 124(3), 402-409(1986).
114. PEREIRA, Ma. Elisa. Aspectos toxicológicos de agentes químicos de interés para el Programa Internacional de las Sustancias Químicas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Metepec, México, 1986.
115. PERERA, Federica. Molecular epidemiology and carcinogen-DNA. Adduct detection: New approaches to studies of human cancer causation. *J. Chron. Dis.* 35, 581-600(1982).
116. PERIQUET, A. Toxicología y seguridad de los alimentos. Edit. Omega. 1a. Edición, Barcelona, España. 1990.
117. PHILLIPS, L. Industrial toxicology. Edit. Van Nostrand. 1a. Edición. Reinhold, New York, 1985.
118. PINTO, Manuel. Determinación de residuos de pesticidas organoclorados en grasa perineal de bovinos. *Agro Sur.* 15(2), 62-74(1987).
119. POMPA, G. Transfer of lindane and pentachlorobenzene for mother to newborn rabbits. *Pharmacol. Toxicol.* 74(1), 28-34(1994).
120. QUARLES, John. Effects of nitrosocarbaryl on BALB/3T3 cells. *Cancer Res.* 35, 2637-2645(1975).
121. QUARLES, John. Transformation of hamsters fetal cells by nitrosated pesticides in transplacental assay. *Cancer Res.* 34, 4525-4533(1979).
122. RADMAN, Miroslav. The high fidelity of DNA duplication. *Scientific American.* 24, 24-30(1988).
123. RAIZADA, R.B. Dermal toxicity of hexachlorocyclohexane and pirimiphos-methyl in female rats. *Vet. Hum. Toxicol.* 36(2), 128-130(1994).
124. RAYMOND, H. Clastogenic activity in urine of workers occupationally exposed to pesticides. *Mut. Res.* 241(3), 251-259(1990).
125. REAGAN, James. Nitrosocarbaryl: Its effect on human DNA. *Mut. Res.* 38, 293-302(1976).
126. REUBER, Melvin. Carcinogenicity of dichlorvos. *Clin. Toxicol.* 18(1), 47-48(1981).
127. REUBER, Melvin. Significance of acute and chronic renal disease in Osborne-Mendel rats ingesting dieldrin or aldrin. *Clin. Toxicol.* 17(2), 159-170(1980).
128. RIBEIRO, L.R. Cytogenetic effects of malathion insecticide on somatic and germ cells of mice. *Mut. Res.* 204(2), 283-287(1988).
129. RIVEDAL, Edgar. Inhibition of gap junctional intercellular communication in Syrian hamsters embryo cells by TPA, retinoic acid and DDT. *Carcinogenesis.* 15(4), 689-694(1994).

130. RUPTA, D.S. Clastogenic effect of pesticides in peripheral lymphocytes of cotton-field workers. *Mut. Res.* 261(3), 177-180(1991).
131. SANDBERG, Avery. Chromosome abnormalities in human cancer and leukemia. *Mut. Res.* 247, 231-240(1991).
132. SARH. *Catálogo Oficial de Plaguicidas*, 1993. México D.F. 1993.
133. SARH. *Manual de agroquímicos, químicos-farmacéuticos, alimenticios y biólogos veterinarios*. Vol. Y. *Plaguicidas*. México, 1988.
134. SASTRY, M. Relationships of brown planthopper to tungro virus and grain characteristics in rice. *J. Agric. Sci. Camb.* 109, 609-610(1987).
135. SEILER, J.P. Nitrosation in vitro and in vivo by sodium nitrite, and mutagenicity of nitrogenous pesticides. *Mut. Res.* 48, 225-236(1977).
136. SHANKLAND, D.J. Neurotoxic action of chlorinated hydrocarbon insecticides. *Neurobiol. Toxicol. Treat.* 4, 805-811(1982).
137. SHEMAH, Y. Chlorpyrifos poisoning treatment with ipratropium and dantrolene a case report. *Clin. Toxicol.* 26(7), 495-498(1988).
138. SHIRASU, Y. Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mut. Res.* 40, 19-30(1976).
139. SHOCKLEY, Lee. The use of inhaled nebulized atropine for the treatment of malathion poisoning. *Clin. Toxicol.* 27(3), 183-192(1989).
140. SNAWDWER, John. Osteolathrogenic effect of malathion of *Xenopus* embryos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 121(2), 210-216(1993).
141. SOBTI, R.C. Cytokinetic and cytogenetic effects of some agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro: Organophosphates. *Mut. Res.* 102(1), 89-102(1982).
142. STEIN, Lisa. Rat ovarian granulosa cell culture: a model system for the study of cell-cell communication during multistep transformation. *Cancer Res.* 51(2), 696-706(1991).
143. TANAKA, Mina. Effects of DDT on hepatic gap junctional intercellular communication in rats. *Carcinogenesis*. 15(3), 517-521(1994).
144. TELANG, S. Epigenetic membrane effects of a possible tumor promoting type on cultured liver cells by the non-genotoxic organochlorine pesticides. chlordane and heptachlor. *Carcinogenesis*. 30(10), 1175-1178(1982).
145. TENNEKES, H.A. Effects of dieldrin, diet and bedding on enzyme functions and tumor incidence in liver of male CF-1 mice. *Cancer Res.* 41, 3615-3620(1981).

146. THOMSON, George. *Complet guide to pest control*. Edit. freso, 1a. Edición, California U.S.A. 1988.
147. UAM. *La problemática ambiental del estado de Veracruz. Demandas y propuestas*. El Cotidiano. Revista de la realidad mexicana actual. *Ecología y Desarrollo*. 8(47), 26-31(1992).
148. UCHIYAMA, Mitsuru. *Mutagenicity of nitroso derivatives of N-methylcarbamate insecticides in microbiological method*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 14(4), 389-394(1975).
149. VALLE, Pedro. *Toxicología de los alimentos*. O.M.S., México, 1986.
150. VALLE, Pedro. *Toxicología de alimentos. Guía para los coordinadores y docentes del curso*, O.M.S., México, 1986.
151. VILLA-TREVIÑO, Saul. *Mecanismo de acción de sustancias químicas carcinogénicas*. *Rev. Soc. Quim. Méx.* 21(4), 133(1977).
152. WALESKI, S. *Plaguicidas en México*. *Ciencia y Desarrollo*. CONACYT. XVIII(105), 139-144(1992).
153. WARD, Stephen. *Carbaryl metabolism is inhibited by cimetidine in the isolated perfused rat liver and in man*. *Clin. Toxicol.* 26(5-6), 269-281(1988).
154. WÄRNGÅRD, Lars. *Inhibition of metabolic cooperation in chinese hamsters long fibroblast cells (V79) in cultured by various DDT-analogs*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 14(5), 544-546(1985).
155. WEDIN, Georgy. *Administration parenteral of hidrocarbons*. *Clin. Toxicol.* 22(5), 485-492(1984).
156. WEERASOORLYA, S.V. *The enhanced formation of N-nitrosoamines in fulvic acid mediated environment*. *Toxicol. Environ. Chem.* 25(1), 57-62(1989).
157. WEINSTEIN, Bernard. *The origins of human cancer: molecular mechanism of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment twenty-seventh G.H.A.* *Cancer Res.* 48(15), 4135-4143(1988).
158. WILLIAMS, G.M. *Classifications of genotoxic and epigenetic hepatocarcinogenesis using liver culture assay*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 349, 273-282(1980).
159. WILLIAMS G.M. *Inhibition of intercellular communication between liver tumor promoter 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)etane*. *Cancer Lett.* 11(4), 339-344(1981).
160. WILLIAMS, G.M. *Promotion of mouse liver neoplasm by the organochlorine pesticides chlordane and heptachlor in comparison to dichlorodiphenyltrichloroethane*. *Carcinogenesis*. 5(12), 1689-1695(1984).
161. WOODRUFF, Tracey. *Organochlorine exposure estimation in the estudy of cancer etiology*. *Environ. Res.* 65(1), 132-144(1994).
162. WOODG, C.E. *On the mutagenic action of dichlorvos*. *Mut. Res.* 16, 413-416(1972).

163. XAMENA, N. Genotoxicity studies whit four organophosphorus insecticides using the unestable White-zeste system of *Drosophila melanogaster*. Mut. Res. 204(2), 251-256(1988).

164. YODER, Julie. Limphocyte chromosome analsis of agricultural workers during extensive occupational exposure of pesticides. Mut. Res. 21, 335-340(1973).