

Sección Técnica

*Este artículo fue publicado en el número 8-2000, páginas 4 a 14.
Siguiendo la línea de la página Web del INSHT se incluirán los textos íntegros de los artículos
prescindiendo de imágenes y gráficos no significativos.*

PLAGUICIDAS: Neurotoxicidad y vigilancia de la salud

Antonio de la Iglesia Huerta

Pedro Delgado Cobos

Centro Nacional de Medios de Protección. Sevilla-INSHT

Introducción

El Reglamento Técnico Sanitario relativo a la fabricación, comercialización y utilización de plaguicidas (R.D. 3349 de 30-11-83 BOE 24-1-84), define los plaguicidas como: sustancias o ingredientes activos, así como formulaciones o preparados que contengan uno o varios de ellos, destinados a cualquiera de los fines siguientes: combatir o prevenir la acción de agentes nocivos para los vegetales o productos vegetales, favorecer o regular la producción vegetal, con excepción de los nutrientes y los destinados a la enmienda de suelos, conservar productos vegetales, incluida la protección de las maderas, destruir vegetales indeseables o prevenir su crecimiento y destruir o prevenir la acción de otros organismos nocivos o indeseables distintos de los que atacan a los vegetales.

En la definición se habla de sustancias o ingredientes activos que tienen acción plaguicida y de formulaciones o preparados de uno o varios ingredientes activos, a los que se le unen disolventes, estabilizantes, dispersantes, etc., que por sí mismos no combaten las plagas, pero ayudan a que actúe el ingrediente activo.

La clasificación química de los plaguicidas es de gran utilidad sanitaria ya que permite agrupar dentro de un marco más o menos homogéneo signos, síntomas, terapéuticas y, en algún caso como en los organofosforados y carbamatos, el control biológico de los trabajadores expuestos. La OMS utiliza los siguientes grupos químicos: Organoclorados, Organofosforados, Carbamatos, Piretroides, Derivados bipiridílicos, Clorofenoxiácidos, Cloronitrofenoles y Organomercuriales, Compuestos orgánicos del estaño, Tiocarbamatos, Ditiocarbamatos y Otros: Fumigantes: bromuro de metilo, fosfamina, ácido cianhídrico; Rodenticidas: sulfato de talio, fluoracetato sódico, warfarina; Insecticidas inorgánicos: arsenito sódico, criolita.

Otro aspecto a tener en cuenta, en la clasificación de los plaguicidas, es la toxicidad de los mismos, y en este sentido se clasifican en: (R.D. 162/1991): (tabla 1)

- *Nocivos*: tras absorción por inhalación, ingestión y/o penetración cutánea pueden entrañar riesgos de gravedad limitada.

- *Tóxicos*: tras absorción por inhalación, ingestión y/o penetración cutánea pueden entrañar riesgos graves, agudos o crónicos, e incluso la muerte.
- *Muy tóxicos*: tras absorción por inhalación, ingestión y/o penetración cutánea pueden entrañar riesgos extremadamente graves, agudos o crónicos, e incluso la muerte.

TABLA 1
Tipos de plaguicidas según su toxicidad

Formulación	Vía	Muy tóxicos	Tóxicos	Nocivos
PLAGUICIDAS SÓLIDOS (excepto cebos y tabletas)	Oral	DL50 ≤ 5 mg/kg	DL50 ≤ 5 mg/kg ≤ 50 mg/kg	DL50 > 50 mg/kg ≤ 500 mg/kg
	Dérmica	DL50 ≤ 10 mg/kg	DL50 > 10 mg/kg ≤ 100 mg/kg	DL50 > 100 mg/kg ≤ 1.000 mg/kg
PLAGUICIDAS LÍQUIDOS (incluidos cebos y tabletas)	Oral	DL50 ≤ 25 mg/kg	DL50 > 25 mg/kg ≤ 200 mg/kg	DL50 > 200 mg/kg ≤ 2.000 mg/kg
		DL50 ≤ 50 mg/kg Dérmica	> 50 mg/kg ≤ 400 mg/kg	DL50 > 400 mg/kg ≤ 4.000 mg/kg
PLAGUICIDAS en forma de: - Gases - Aerosoles - Polvo (part < 50 pm)	Respiratoria	CL50 ≤ 0,5 mg/L	CL50 > 0,5 mg/L	CL50 > 2 mg/L
		aire	aire	aire
			≤ 2 mg/L aire	≤ 2 mg/L aire

Magnitud del problema: riesgos y exposición

España es el quinto país europeo en cuanto a consumo de productos fitosanitarios, con un 9,3% del total, según los datos de la Asociación Empresarial para la Protección de las Plantas (AEPLA) correspondientes a 1997. El volumen de ventas durante ese año ascendió a casi 90.500 millones de pesetas (543.915.954,47 €), correspondiendo el 34,9% de esta cantidad a los insecticidas (incluyendo acaricidas y nematocidas), el 31,6% a los herbicidas y el 21,8% a los fungicidas. Las Comunidades Autónomas con mayor mercado de productos fitosanitarios durante 1997 fueron Andalucía (30,1 %), Comunidad Valenciana (17,2%), Cataluña (9,8%) y Murcia (9,0%).

La utilización de productos fitosanitarios es uno de los métodos más importantes de mejora de la producción agrícola pero, al mismo tiempo, puede entrañar riesgos para la salud de la población expuesta.

Según los datos de un estudio realizado por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo en colaboración con varias Comunidades Autónomas, el porcentaje de formulaciones tóxicas y muy tóxicas que se utilizaron en las aplicaciones efectuadas en las provincias estudiadas fueron: 10,1% tóxicas y 0,4% muy tóxicas en cultivos al aire

libre, 10,3% tóxicas y 1,3% muy tóxicas en invernaderos, y 5,9% tóxicas y 51,6 muy tóxicas en almacenes de grano.

Estas cifras nos pueden ir dando ya una idea del sector en cuanto a inversiones y a población laboral activa.

Sin embargo, el uso extendido de plaguicidas también ha ocasionado una serie de problemas, como:

- Daños en la salud de la población expuesta a corto y largo plazo.
- Aparición y proliferación de plagas resistentes.
- Extinción de insectos útiles, aves y otras especies.
- Contaminación del aire, suelo y aguas superficiales y subterráneas.
- Contaminación de las cadenas alimentarias. Además, según la OMS se producen más de un millón de intoxicaciones anuales por plaguicidas en el mundo, con una probable tasa de letalidad del 2% (INSHT).

Así pues el problema debe contemplarse en toda su magnitud teniendo en consideración una serie de apartados:

- a. *Identificación del riesgo* que consiste en la identificación de los riesgos que caracterizan el trabajo. Para ello, es necesario identificar e inventariar los productos fitosanitarios a los que están expuestos los trabajadores, obtener del suministrador las Fichas de Datos de Seguridad (FDS) o folleto de instrucciones para cada producto, agrupar los productos según el grupo químico de los compuestos activos (incluyendo su mecanismo de acción) y según la clasificación de riesgos de la OMS, identificar el medio de transporte del componente activo u otros ingredientes inertes a partir de la FDS y anotar su toxicidad específica. Conviene recordar que cuando dos o más plaguicidas se usan simultáneamente, pueden interactuar y volverse más o menos tóxicos, dependiendo de su mecanismo de acción.
- b. *Evaluación de la exposición* en donde debemos prestar atención a la evaluación cualitativa y cuantitativa de la exposición en trabajadores que están empleados en tareas específicas. Esta valoración de la exposición tiene que alcanzar un nivel de precisión adecuado, basándose en la observación de las actividades del trabajo y, cuando sea posible, en mediciones reales. Las mediciones reales de exposición se pueden realizar mediante el control biológico de la exposición y/o la medida de la exposición externa por vía dérmica o respiratoria.
- c. *Actividades que deben realizar los encargados de valorar la exposición a plaguicidas (higienista industrial y/o sanitario)* en: 1) **trabajadores del campo como agricultores y aplicadores** que están expuestos a múltiples mezclas de plaguicidas (tanto simultánea como sucesivamente), a menudo con una frecuencia de aplicación irregular y bajo una gran variedad de condiciones. Por tanto, la valoración de la exposición para trabajadores del campo requiere una observación cuidadosa de las tareas, las cuales varían con el tiempo, así, es importante, observar las variedades de exposición durante la mezcla y carga, la exposición durante el proceso de aplicación, la exposición durante la limpieza y descontaminación del equipo, así como de la ropa y 2) **en trabajadores de formulación y fabricación en los que la exposición en la fabricación o formulación de plaguicidas**, generalmente, se debe a sustancias específicas y en

menor medida a múltiples mezclas (al contrario que en los trabajadores del campo). Además, las condiciones de exposición son bastante más estables en el tiempo, y por tanto, más fáciles de monitorizar.

- d. *Población expuesta*. En general, toda la población, en mayor o menor medida, se encuentra potencialmente expuesta a los plaguicidas. Sin embargo, los aplicadores y los trabajadores de las plantas de formulación y fabricación son los que tienen mayor probabilidad de sufrir intoxicaciones agudas. Las diferentes situaciones de exposición que pueden implicar riesgo para la salud quedan reflejadas en la tabla 2.
- e. *Caracterización de riesgos* que consiste en evaluar la magnitud del riesgo, es decir, la combinación de la severidad del efecto adverso con la probabilidad de que un efecto adverso ocurra como consecuencia de la exposición. La valoración inicial del riesgo se realiza integrando la información del riesgo identificado (toxicidad específica del ingrediente activo y otros compuestos) con la medida de exposición y el estado de salud de la plantilla. Cuando los resultados son aceptables, debe repetirse el proceso de valoración del riesgo tomando estos resultados. Todo esto nos proporciona una estimación precisa del riesgo actual. El resultado de este proceso será una interpretación de aspectos del riesgo, tanto cuantitativos (alta, media y baja probabilidad de efectos adversos) como cualitativos (órganos diana afectados, alteraciones funcionales, reversibilidad, etc.). Así, la etapa final "caracterización del riesgo" es determinar, basándose en la severidad del efecto adverso y en su probabilidad, si el riesgo estimado es despreciable, aceptable o no aceptable. Si concluimos que el riesgo no es aceptable, entonces es necesario una mejora del control de la exposición, si es despreciable o aceptablemente bajo, no está indicado un control adicional, pero esta conclusión debería verificarse por medio de una vigilancia regular de la salud.

TABLA 2
Tipos de exposición a plaguicidas

Exposición laboral	Exposición extralaboral
Fabricación	Ingestión intencionada o accidental.
Formulación	Riesgo vivienda (almacenamiento, ropa trabajo, jardines caseros).
Transporte	Contaminación de suelos.
Almacenamiento	Contaminación de aguas.
Ventas	Contaminación alimentaria: a) de la cadena alimentaria b) no respetar plazos de seguridad
Aplicación	Contaminación atmosférica.
Trabajos agrícolas en zonas próximas	Utilización de envases vacíos de plaguicidas para otros usos.

Etiopatogenia

El mecanismo etiopatogénico de los plaguicidas no puede ser considerado de una manera global, ya que la toxicocinética de cada compuesto varía sustancialmente respecto a los restantes. Exponer aquí estos mecanismos nos supondría aumentar considerablemente el contenido de esta ponencia y no es ese el propósito de la misma, aunque sí conviene significar que un gran grupo de estas familias químicas, aunque con mecanismo etiopatogénico distinto, tienen gran afinidad por el sistema nervioso central y por el sistema nervioso periférico (organoclorados, organofosforados, carbamatos, bupiridilos, clorofenoles y fenoxiácidos). Algunos tienen especial apetencia por el hígado (bupiridilos, carbamatos y fenoxiácidos), otros son especialmente alergizantes (piretrinas), así como algunos otros pueden afectar a funciones específicas de las provitaminas y alterar el funcionamiento adrenal (triazinas).

En base a estos distintos mecanismos, y cuando se usan simultáneamente varios plaguicidas, podemos encontrarnos ante cuadros clínicos tremendamente inespecíficos: cefaleas, anorexia, nerviosismo, insomnio, alteraciones digestivas, prurito, alteraciones respiratorias y de las mucosas y finalmente con alteraciones de la visión.

Es por todo ello y en base al grado de utilización de productos que nos confirman la gran exposición a compuestos organofosforados (alrededor del 80% con respecto a las demás familias), por lo que vamos a exponer solamente el mecanismo etiopatogénico de estos Organofosforados (OP).

Mecanismo de Acción

Los compuestos organofosforados, que en parte han reemplazado a los organoclorados, son menos persistentes en el ambiente y no se acumulan en el organismo, pero su toxicidad aguda es mayor. Por otra parte, ciertos metabolitos son tan persistentes como los plaguicidas organoclorados.

Los OP penetran en el organismo por todas las vías. Cuando se utiliza un disolvente orgánico, se facilita la absorción del producto a través de la piel. La vía dérmica es responsable de un alto porcentaje de intoxicaciones.

La vida media de los OP y sus productos de biotransformación es relativamente corta (horas o días). Su biotransformación se realiza mediante enzimas oxidasas, hidrolasas y transferasas, principalmente hepáticas. La eliminación tiene lugar en orina y en menor cantidad por heces y aire expirado.

El efecto tóxico de los OP se debe a la inhibición de la actividad de la enzima acetilcolinesterasa (ACE) en el tejido nervioso y en los hematíes. Las colinesterasas plasmáticas (PCE) son un grupo de enzimas presentes en plasma e hígado, que también se inhiben en presencia de OP pero sin daño funcional aparente.

En este sentido conviene recordar que existen dos tipos de colinesterasa en el organismo:

- a. Acetil colinesterasa o colinesterasa verdadera o eritrocitaria o específica, que tiene una afinidad casi específica para la acetilcolina. Se encuentra localizada en el tejido nervioso, en la unión neuromuscular y en los eritrocitos.
- b. Seudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica, también denominada butirilcolinesterasa, que tiene capacidad para hidrolizar cierta cantidad de ésteres sintéticos y naturales, entre los que se encuentra la acetilcolina. Existen varias isoenzimas de la pseudocolinesterasa, encontrándose ésta localizada principalmente en el plasma, intestino, hígado y otros tejidos.

La acetilcolina se localiza en las uniones sinápticas y actúa como transmisor químico en el sistema nervioso central, nervios somáticos y entre las fibras pre y postganglionares de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, afectando a órganos diana como el ojo, tracto gastrointestinal y glándulas secretoras. En el citoplasma de la terminal nerviosa existen unas vesículas especiales que contienen cierta cantidad de acetilcolina. El impulso nervioso provoca una descarga de esta sustancia desde la vesículas al espacio sináptico.

Se ha postulado que en la molécula de acetilcolinesterasa existen unos 50 sitios activos de los cuales dos son de gran importancia: el aniónico con carga negativa y el esterásico o catalítico. El primero atrae el nitrógeno cuaternario de la acetilcolina cargado positivamente. El sitio esterásico cataliza el proceso hidrolítico del sustrato y puede ser acetilado mediante la unión con el aminoácido serina.

Así las cosas, los ésteres organofosforados compiten con la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. En consecuencia la reacción que se produce procede de la misma manera, si bien, en general, no concierne principalmente más que al sitio esterásico (existe la posibilidad de inhibir la enzima por fijación a otro sitio distinto del esterásico en el caso de ciertos ésteres organofosforados). Sin embargo, mientras que la enzima acetilada es inestable y se regenera rápidamente la enzima libre, la acetilcolinesterasa fosforilada es, por el contrario, relativamente estable, lo cual impide la regeneración de la enzima libre y activa, a menos que sea administrado un antídoto.

Resumiendo lo anterior diremos que en condiciones fisiológicas normales, la ACE rompe la acetilcolina (ACh) o mediador químico responsable de la transmisión fisiológica de los impulsos nerviosos a diferentes sitios, como ya hemos comentado. En presencia de plaguicidas OP, la ACE se fosforila y no es capaz de degradar la ACh en colina y ácido acético. La acumulación resultante de ACh en las sinapsis nerviosas (efectos muscarínicos), en la placa motora (efecto nicotínico) y en el SNC, es la responsable de todos los síntomas típicos que ocurren tras una intoxicación por OP

Desde el punto de vista etiopatogénico los OP se pueden clasificar en:

- *Inhibidores directos* (Dichlorvos, etc.) que son efectivos sin necesidad de una modificación metabólica tras ser absorbidos, causando síntomas y signos, rápidamente, durante o después de la exposición, lo que nos proporciona un aviso precoz.
- *Inhibidores indirectos* (Malation, Paration) que son aquellos que necesitan ser transformados en el cuerpo para ser efectivos, los síntomas y signos aparecen más tarde y sus efectos duran aún después del cese de la exposición.

Intoxicación y formas clínicas

La vía de entrada más importante para los OP es la absorción dérmica. La vía oral ha de ser considerada en caso de ingestión accidental y cuando es notoria la falta de higiene. Tiene menor importancia la vía respiratoria, pues la inhalación depende de la volatilidad del compuesto, del tipo de formulación y de la técnica de aplicación.

Los efectos de la intoxicación aparecen inmediatamente, tras la absorción dérmica. A las 2-3 horas se manifiestan los signos y síntomas, aunque es posible observarlos con anterioridad (30 a 60 minutos), según las circunstancias de la exposición. Algunos OP se pueden retener en tejido adiposo, pudiendo dar sintomatología pasadas 24 horas. Los efectos de esta intoxicación pueden ser:

- Efectos muscarínicos: sudoración, pupilas puntiformes (miosis), salivación y lagrimeo, broncoconstricción e hipersecreción bronquial, espasmos abdominales con vómitos y diarrea, y bradicardia.
- Efectos nicotínicos: taquicardia, temblor muscular y, en casos severos, del diafragma y músculos respiratorios.
- Manifestaciones del SNC: cefaleas, cansancio ligero, vértigo, ansiedad, confusión, convulsiones, depresión del centro respiratorio y coma.

La mayoría de los OP se metabolizan y excretan rápidamente, por ello no suele ocurrir la intoxicación subaguda o crónica. Pero dado que varios compuestos OP causan una lenta inhibición reversible de la ACE, puede ocurrir una acumulación por dosis pequeñas repetidas de exposiciones crónicas.

- Neurotoxicidad Retardada: el clínico debe estar especialmente atento a un síndrome que puede presentarse días e incluso semanas después de haber ingerido accidentalmente un derivado organofosforado. La etiopatogenia no está suficientemente aclarada, aunque parece ser que su génesis se encuentra en la fosforilación de una proteína con actividad enzimática esterásica llamada "esterasa neurotóxica" la cual disminuye su valor hasta un 70% del inicial. Existen indicios de que la fosforilación de esta enzima es el primer paso para la acción neurotóxica, pero no se conoce la secuencia que lleva a la desmielinización de los tejidos nerviosos, disminución en la síntesis de proteínas, defecto en el metabolismo de los fosfolípidos y disminución en el flujo axónico que se observan en estos cuadros. La sintomatología del cuadro clínico consiste en: súbita diarrea y náuseas al poco tiempo de la ingestión, cuadro que no suele durar más de 48 horas. A continuación viene un período asintomático que suele durar entre 8 y 35 días, siendo evidentemente un período peligroso si no se está sobre aviso. De nuevo vuelven a aparecer cortos episodios de diarrea, conjuntivitis, rinitis, faringitis, laringitis y disfagia. Aparecen alteración sensorial y parestesias y al cabo de 10 ó 40 días del comienzo aparece una súbita parálisis flácida que progresa rápidamente (los grados, en relación con la severidad de la intoxicación, van desde una forma suave hasta una parálisis total). A esta parálisis puede suceder una espasticidad de las extremidades inferiores que darán lugar a hiperreflexia, hipertonia y marcado paso espástico. Aproximadamente las tres cuartas partes de los casos suelen experimentar una total mejoría hasta el punto de no requerir tratamiento después

de transcurridos uno o dos años desde el envenenamiento. Sólo el 5% permanece totalmente incapacitado.

El descenso de colinesterasa en el plasma (como índice de exposición) y en los hematíes ha llamado la atención sobre la existencia de correlación entre la inhibición de colinesterasa en plasma y glóbulos rojos y los signos clínicos (Tablas 3 y 4). Esta correlación aumenta conforme a la rapidez con que se produce la inhibición: cuando la inhibición ocurre de forma más lenta y repetida (exposición crónica) la correlación con la enfermedad puede ser baja o totalmente inexistente.

En exposición continua, los signos clínicos aparecen con una inhibición del 85-90% de ACE, en oposición al nivel de inhibición del 60-70% observado tras una única exposición.

TABLA 3
Relación entre niveles de inhibición de ACE y efectos clínicos y biológicos.

Medidas intervención aconsejadas, según Workshop on Epidemiological Toxicology of Pesticide Exposure (Amsterdam). Comité Científico de Pesticidas del ICOH

Nivel	Significación	Inhibición de ACE (a)	Medidas requeridas
Primer nivel (sin efecto)	Valores con los cuales no se esperan efectos fisiológicos ni bioquímicos.	sin Inhibición	Ninguna
Segundo Nivel (Vigilancia)	Valores generalmente encontrados en población sin exposición. Valores indicativos de, o compatibles con, efectos mínimos y reversibles.	0-30(1) 0-50(2)	Vigilancia médica. Examinar condiciones de trabajo para evitar exceder este nivel.
Tercer Nivel (efecto)	Valores indicativos de, o compatibles con, daño menos (síntomas iniciales, alteraciones leves de los índices clínicos):	30-60(1) 50-70(2)	Evitar temporalmente la exposición y analizar las condiciones de trabajo necesarias.

(a) Por definición, cualquier test de efecto no puede evaluar el primer nivel. (1) Basado en los valores de referencia individuales de preexposición. (2) Basado en valores de referencia normales.

TABLA 4
Severidad y pronóstico de la intoxicación aguda por OP a diferentes niveles de inhibición de la Acetilcolinesterasa

% ACE inhibida	Nivel de Intoxicación	Síntomas clínicos	Pronóstico
50-60	Ligero	Debilidad, dolor de cabeza, vértigos, náuseas, salivación, lagrimeo, miosis, espasmo	Recuperación en 1-3 días

		bronquial moderado.	
60-90	Moderado	Debilidad brusca, alteraciones visuales, exceso de salivación, sudoración, vómitos, diarrea, bradicardia, hipertonia, temblor de las manos y cabeza, alteración de la marcha, miosis, dolor torácico, cianosis de las membranas mucosas.	Recuperación en 1-2 semanas
90-100	Severo	Temblor brusco, convulsiones generalizadas, alteraciones psíquicas, cianosis intensa, edema de pulmón, y coma.	Muerte por fallo respiratoria o cardíaco

Diagnóstico y vigilancia de la salud

Tanto el diagnóstico como la vigilancia de la salud, desde el punto de vista preventivo, lo deberemos hacer en base a tres tipos de reconocimientos los cuales persiguen una serie de objetivos esenciales:

Examen médico preempleo. En el que además de historia médica y laboral del examen físico (con especial énfasis en piel y SNC y Periférico) y de las pruebas de función hepática, renal y hemograma básico, se deben determinar los niveles normales de ACE en hematíes y en plasma (si no es posible se determinarán los valores normales de ACE en sangre total). Entre sus objetivos están:

- Determinar el estado de salud del trabajador para el trabajo que ha sido seleccionado.
- Identificar posibles condiciones médicas que pueden empeorarse con la exposición a plaguicidas o que pueden hacer al trabajador más susceptible a los posibles riesgos y circunstancias de la exposición, que en casos especiales pueden llevar a la exclusión de individuos a exposiciones específicas.
- Establecer un reconocimiento antes de que el trabajador realice operaciones específicas. Este debe ser tenido en cuenta en posteriores reconocimientos, valorando si algunas funciones se han deteriorado y si fueron causadas por la exposición relacionada con el trabajo.
- Un aspecto interesante a destacar sería el caso de encontramos, en un reconocimiento médico preempleo, a una persona con niveles bajos de colinesterasa ¿qué hacer ante esta situación? ¿Se trata de un error de laboratorio? ¿Se trata de un hallazgo ocasional? ¿De exposición previa? ¿De susceptibilidad elevada? En estos casos sería recomendable efectuar un estudio de las variantes genéticas de la colinesterasa ya que actualmente, más que las características físicas, químicas o cinéticas de la enzima, que ya se conocen, ofrece más interés la existencia de variantes genéticas, en las cuales la variación de la secuencia aminoácida o su estructura secundaria o terciaria, determina la aparición de alteraciones en el comportamiento cinético de la enzima, que pueden ser, en ciertos casos, causa de intoxicaciones en el ámbito laboral en el que nos centramos como también en otros ámbitos (riesgo de accidentes graves en anestesia, etc.). La tipificación más usual y aceptada de las diferentes variantes genéticas (fácil de tipificar) consiste en el número de dibucaína (ND) y en el número de fluoruro (NF). El número de dibucaína es el porcentaje de inhibición colinesterásica ante la benzoilcolina (como sustrato) provocado por la dibucaína

10-5. El número de fluoruro es el mismo porcentaje utilizado, provocando la .. inhibición con fluoruro sódico 5×10^{-5} . De esta forma se pueden establecer las diferentes variantes genéticas conocidas hasta ahora y cuyas variedades más usuales (EuEa/EuEf/EaEa/EaEf/EuEu), deberían ser recogidas en cualquier protocolo destinado a llevar a cabo la vigilancia de la salud de los trabajadores.

Examen médico periódico. Su frecuencia y contenido deben determinarse en base a la magnitud del riesgo para la salud humana y al curso natural de los principales efectos adversos. Se sugiere una frecuencia mínima de 6 meses a 1 año. Aparte del examen general, se deberá incidir en una historia laboral detallada con referencia a aparición de episodios de intoxicación, así como inspección de la piel y evaluación de la función del SNC y Periférico, pudiendo estar indicadas pruebas adicionales como la electromiografía y la electroneurografía. Se debe considerar la posibilidad de que aparezcan efectos adversos causados por el disolvente del compuesto. Entre sus objetivos están:

- Detectar precozmente cualquier efecto adverso que pueda estar causado por exposiciones específicas o condiciones de trabajo.
- Detectar cualquier cambio en el estado de salud (aún no relacionado con la exposición) que pueda comprometer la capacidad de continuar, deteriorar progresivamente la salud o revelar un aumento de la susceptibilidad relacionado con las exposiciones y con las condiciones de trabajo.

Examen o consulta médica. Se debe efectuar antes de volver al trabajo después de una enfermedad importante, para determinar cualquier aumento de susceptibilidad y/o establecer un nuevo valor de referencia. Sus objetivos son los mismos que en el examen previo y su contenido estará determinado por la condición médica previa y por el estado de recuperación.

- En aquellos trabajadores con enfermedades hepáticas, dérmicas, neurológicas y cardio/respiratorias se debe reconsiderar su contratación para trabajos con exposición a OP Las personas con severo daño hepático (alcohólicos crónicos) o con un nivel de colinesterasa marcadamente bajo (congénito o adquirido) deben evitar la exposición.
- Por último, cualquier efecto adverso relacionado con la exposición en el examen pre-empleo deberían conducir a una evaluación cuidadosa antes de la vuelta al trabajo y a la exposición. La readmisión en el trabajo tras una enfermedad importante debería permitirse solamente después de una evaluación médica.

Control Biológico

La monitorización biológica es particularmente adecuada para la monitorización de la exposición a plaguicidas, a causa de las variadas vías de exposición involucradas y de las posibles combinaciones de exposiciones ocupacionales y no ocupacionales. Consiste en la medición del compuesto activo o de sus metabolitos en medios biológicos (sangre, orina, tejido adiposo, etc.) con el fin de lograr una estimación del nivel corporal del plaguicida en cuestión. Su mayor ventaja sobre el control ambiental está determinada por el hecho de que la monitorización biológica proporciona información de la dosis absorbida por todas las vías posibles, y por tanto da una buena estimación del total de la dosis absorbida.

Antes de proceder a la monitorización biológica debemos de tener en cuenta una serie de particularidades:

- La inhibición de la actividad ACE y PCE se correlaciona con la intensidad y duración de la exposición a OP, siendo la ACE un indicador más específico que la PCE, pero algunos OP (Malatión, Diazinon, y Diclorvós) son inhibidores más precoces de la PCE que de la ACE, por lo que en estos OP la determinación en suero de PCE es el indicador más sensible de exposición. Sin embargo, esta inhibición de la PCE puede no estar asociada con signos de toxicidad.
- Tras una exposición única, la actividad de la PCE se recupera más rápidamente que la actividad de la ACE, así después de una intoxicación severa la reducción de PCE dura más de 30 días y de ACE dura más de 100 días, tiempo que corresponde a la resíntesis de PCE en hígado y a la vida media de los hematíes.
- Los coeficientes de variación en la población general se encuentran entre un 15-25% para la actividad de PCE y un 10-18% para la de ACE y los correspondientes a variaciones individuales son 6% y 3-7% respectivamente. Así, la validez del test de actividad de la ACE está limitada por la variación de la actividad ACE en población sana, y la sensibilidad se puede aumentar adoptando valores individuales de preexposición como referencia (media de 3 tests).
- La ACE no muestra diferencias de actividad entre sexos si tenemos en cuenta volumen eritrocitario (diferente en los dos sexos), ni por edad, excepto en menores de 6 meses que tienen valores más bajos. La PCE muestra valores mayores (10-15%) en varones (hay correlaciones significativas entre actividad PCE y masa corporal o nivel de colesterol), no observándose correlación entre la actividad PCE y la edad.
- Las medidas circadianas y periódicas de la PCE y la ACE en sujetos sanos no muestran ninguna variación individual.
- Valores bajos de PCE no relacionados con exposición a OP pueden encontrarse en enfermedades hepáticas (hepatitis, ictericia, cirrosis), uremia, cáncer, fallo cardíaco y reacciones alérgicas, también en mujeres durante la menstruación y el embarazo. Valores altos de PCE los encontramos en el hipertiroidismo y en situaciones de hiperactividad metabólica.
- Valores bajos de ACE no relacionados con la exposición a OP se pueden encontrar en sujetos afectados de leucemias y otras neoplasias. Y valores altos en policitemia, talasemia y otras discrasias sanguíneas congénitas.
- Es preferible recoger la muestra de sangre dos horas después de la exposición y mejor mediante punción venosa que a través de sangre capilar de un dedo o del lóbulo de la oreja, pues casi siempre está contaminada la piel de los sujetos expuestos a consecuencia de su trabajo.
- Existen muchos métodos analíticos para la determinación de ACE y PCE variando la exactitud y precisión de un método a otro. Una modificación del método espectrofotométrico de Ellman, OMS n° WH/VBC/84.889 (Palestina, 1984) determina la actividad colinesterásica en sangre total y en plasma, la actividad colinesterásica de los hematíes se deduce de la diferencia entre la actividad plasmática y en sangre total. En condiciones de higiene industrial, usando un equipo de campo como el método Tintometer, se puede medir la colinesterasa total en sangre. Recientemente, se han desarrollado métodos de tests en papel para el cribaje de sospechas y para el trabajo de campo en

agricultura. Estos métodos, aunque son sólo semicuantitativos, tienen la ventaja de un bajo costo y una fácil aplicación.

Indicadores de dosis interna. Los metabolitos de los OP se eliminan normalmente por la orina en poco tiempo, apareciendo el pico de emisión pocas horas después del comienzo de la exposición. Las muestras recogidas justo después del final de la jornada son adecuadas para la determinación de metabolitos, cuando no es posible la recogida de orina de 24 horas. Para seleccionar y descartar muestras demasiado diluidas o concentradas se puede determinar la creatinina. Así, la presencia del plaguicida o de su metabolito en orina representa un indicador de exposición como ocurre en los siguientes casos:

- Determinación de p-nitrofenol en orina: para valorar la dosis interna de Paration, Metil-Paration y el EPN. La exposición a Fenitrotión se valora midiendo p-nitrocresol en orina.
- Sobre la determinación de alquilfosfatos en orina hay pocos estudios y generalmente para investigación de hipótesis. El metabolismo de la mayoría de OP producen alquilfosfatos o alquil(di)tiofosfatos, comunes a diferentes OP, por lo que este método sólo se puede usar para valorar la exposición de compuestos que generen estos derivados (Tabla 5).
- La determinación en orina de 1-naftol para exposición a carbaril.

TABLA 5
Fosfatos Orgánicos
Metabolitos de plaguicidas OP en orina

Metabolitos	Compuestos
Monometilfosfato	Malation.
Dimetilfosfato	Diclorvos tridorfon, mevinfos, malaaxon, dimetoato, fenclorfos.
Dietilfosfato	Tetraetilpirofosfato, paraoxon, demetonoxon, diacinnon oxon, diclofention.
Dimetiltiofosfato	Fenitrotion, fendorfos, malatión, dimetoato.
Dietiltiofosfato	Diacinnon, demeton, parathion, fendorfos.
Dimetilditiofosfato	Malathion, dímetoato, acinfos-metil.
Dietilditiofosfato	Disulfoton, forato.
Ácido fenilfosfónico	Leptofos, EPN

Otras consideraciones de interés. Protocolos médicos

- La vigilancia de la salud no está dirigida primeramente al manejo de los efectos adversos, sino a la confirmación de ausencia de éstos y a la promoción de la salud. Pero se lleva a cabo de forma aislada, siendo importante que esté integrada en un proceso de manejo del riesgo, de otra manera no será efectiva ni eficaz.
- La vigilancia de la salud sirve como control de valoración del riesgo. Si un riesgo es aceptable no deberíamos encontrar efectos adversos y la monitorización biológica indicaría exposición muy baja. Si éste es el caso, la frecuencia de la vigilancia de la salud se puede reducir, incluso a cero.

- Los estudios epidemiológicos del estado de salud de los trabajadores son importantes, revelan tendencias que pueden no ser obvias en resultados individuales.

Para que surta efecto un buen control en cuanto al diagnóstico y a la vigilancia de la salud, al menos en el ámbito laboral, recomendamos la utilización de protocolos de vigilancia médica o de vigilancia de la salud, que pueden ser confeccionados al gusto de instituciones, servicios, u organismos, y que en cualquier caso deberán perseguir los siguientes objetivos:

1. Conocer la magnitud de la sintomatología, relacionada con el uso de plaguicidas.
2. Determinar, mediante marcadores biológicos, el nivel indicativo de exposición al que están sometidos los trabajadores.
3. Detectar los riesgos laborales y ambientales más frecuentes presentes en el trabajo.

Con independencia de estos protocolos de vigilancia de la salud, que se suelen adaptar a esquemas más o menos convencionales de los llamados protocolos médicos, existen otros tipos de valoraciones para la vigilancia de los trabajadores expuestos a plaguicidas:

Así, Senanayake y Silva han desarrollado una escala clínica para valorar la severidad de la intoxicación por OP, para ello, seleccionan cinco manifestaciones clínicas de intoxicación por OP, cada una valorada en una escala de 3 puntos que varía de 0 a 2, lo que permite graduar la intoxicación como leve, moderada o severa (tabla 6). Esta escala es útil para graduar la severidad de la intoxicación por OP en el primer contacto.

Peradeniya identifica parámetros clínicos que pueden categorizar la severidad, sin investigaciones de laboratorio. Además, no necesita la cooperación del paciente y puede ser aplicada a pacientes severamente afectados o inconscientes.

TABLA 6
Escala de intoxicación por OP
de Peradeniya (POP)

Parámetro	Puntuación
1. Miosis	
- tamaño de la pupila >2 mm	0
- tamaño de la pupila ≤2 mm	1
- pupilas puntiformes	2
2. Fasciculaciones	
- ninguna	0
- presentes, pero no generalizadas o continuas	1
- generalizadas o continuas	2
3. Respiración	
- frecuencia respiratoria ≤20/min	0
- frecuencia respiratoria ≤20/min	1
- frecuencia respiratoria ≤ 20/min con cianosis central	2
4. Bradicardia	
- pulso >60/min	0

- pulso 41-60/min	1
- pulso \leq 40/min	2
5. Nivel de conciencia	
- consciente y orientado	0
- alterado, responde a órdenes verbales	1
- alterado, no responde a órdenes verbales	2
- (si presenta convulsiones añadir)	1
TOTAL	11

Escala POP: las cinco manifestaciones de intoxicación por OP seleccionadas como parámetros son representativas de los efectos muscarínicos, nicotínicos y centrales. Se puntúa inicialmente, antes de cualquier intervención médica. Cada parámetro se valora en una escala de 3 puntos, que varía de 0 a 2, además, se añade una puntuación de 1 para la presencia de convulsiones, así, la máxima puntuación es de 11. La intoxicación se puede entonces valorar como leve (1-3), moderada (4-7) o severa (8-11). Mientras que las estimaciones de colinesterasa son útiles en el diagnóstico y en la valoración de la intoxicación progresiva por OP, no son fiables para valorar el grado de severidad en la admisión.

Bibliografía normativa

- Directiva 80/1107 (D.O.C.E. N° L 327 de 3.12.1980) sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos, modificada por:
- Directiva 88/642/CEE (D.O.C.E. N° L 356 de 24.12.1988) - Real Decreto 3349/1983, de 30 de noviembre (M° de la Presidencia, B.O.E. 24.1.1984) por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para fabricación, comercialización y utilización de plaguicidas, modificado por:
- Real Decreto 162/1991, de 8 de febrero (M° de Relaciones con las Cortes y de la Secretaria del Gobierno, B.O.E. 15.2.1991).
- Real Decreto 443/1994, de 11 de marzo (M° de la Presidencia, B.O.E. 30.3.1994).
- Orden de 4 de agosto de 1993 (M° de Agricultura, Pesca y Alimentación, B.O.E. 10.8.1993) por la que se establecen los requisitos para solicitudes de autorización de productos fitosanitarios, modificada por:
- Orden de 20 de septiembre de 1994 (M° de Agricultura, Pesca y Alimentación, B.O.E. 4.10.1994).
- Orden de 20 de noviembre de 1995 (M° de Agricultura, Pesca y Alimentación, B.O.E. 25.11.1995).
- Orden de 2 de abril de 1997 (M° de Agricultura, Pesca y Alimentación, B.O.E. 8.4.1997).
- Orden de 8 de marzo de 1994 (M° de la Presidencia, B.O.E. 15.3.1994) por la que se establece la normativa reguladora de la homologación de cursos de capacitación para realizar tratamientos con plaguicidas.
- Real Decreto 2163/1994, de 4 de noviembre (M° de la Presidencia, B.O.E. 18.11.1994) por el que se implanta el sistema armonizado comunitario de autorización para comercializar y utilizar productos fitosanitarios.
- Orden de 29 de noviembre de 1995 (M° de Agricultura, Pesca y Alimentación, B.O.E. 4.12.1995) por la que se establecen los principios uniformes para la evaluación y autorización de productos fitosanitarios, modificada por:

- Orden de 9 de marzo de 1998 (M° de Agricultura, Pesca y Alimentación, B.O.E. 12.3.1998).
- Real Decreto 665/1997, de 12 de Mayo (Ministerio de la Presidencia, B.O.E. 24.5.1997) sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo.

Bibliografía consultada

- ACEBES CARRIÓN, A. Departamento de Investigación y Desarrollo de Ciba Geigy S.A. Granada. Protección Fitosanitaria en cultivos al aire libre e invernaderos. Jornada Técnica: "Riesgos en en la Utilización de Plaguicidas". I.N.S.H.T- C.N.M.P Sevilla 23 de Noviembre de 1995.
- ALESIO L; BERLIN A; BONI M Y Roi R (Editores). Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial. Chemicals Industrial Health and Safety Series, (EUR 111 35 EN). Luxemborg, office for official, Publication of the European Communities, 1987.
- DELGADO COBOS, P Avances en el control Biológico: Plaguicidas. II Conferencia Nacional de Higiene Industrial. Valencia, 16-18 de Noviembre de 1988.
- DELGADO COBOS, P Evaluación del riesgo por exposición laboral a productos fitosanitarios. I.N.S.H.T- C.N.M.P Sevilla. 5° Symposium Nacional de Sanidad Vegetal. Sevilla, 24, 25 y 26 de Enero de 1995.
- EYER, P Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds a review. Hum Exp Toxicol 1995; 14: 857-64
- GARCIA RUIZ, L. Diazinon, ficha de sustancias químicas n° 69, pag 1 a 5. INSHT 1986.
- GARCÍA RUIZ, L. Nevinfos, ficha de sustancias químicas n°51, pag 1 a 5. INSHT 1986.
- GIL MINGUILLON Y COLUS.: Screening de las variantes colinesterasicas en la población Valenciana. Revista Española de Anestesia y Reanimación, 1981, vol n° 18.
- HEUSER, G.; MENA, L; ALAMOS, E: Neúrospect findings in patients exposed to neurotoxic chemicals. Toxicol Ind Health 1994; 10: 561-71
- HOGSTEDT C.; LUNDBERG, I.: Epidemiology of occupational neurobehavioural hazards. Methodological experiences from organic solvent research. Rev Epidemiol Santé Publique 1992; 40: S7-16
- HONETS, P; CHABANY, C; MOREL, A; FOURNIER, P: Dossier de toxicovigilance méthodologie appliqué a la servillance des risques professionnels. Arch. Mal. Porf 1993, 54 n° 7.
- IGLESIA HUERTA, A. DE LA.: Prevención sanitaria de los trabajadores expuestos a Plaguicidas. Ponencia a la Mesa redonda "Programa de Prevención en la utilización de Plaguicidas" XI Congreso Nacional de Medicina, Higiene y Seguridad del Trabajo. Libro de Actas, tomo 2, pag 89-102 Ed. INSHT; Madrid 1987.
- IGLESIA HUERTA, A. DE LA.: Estudio Medico-Biológico tras exposición a Plaguicidas en trabajadores agrícolas propietarios de pequeñas parcelas. Revista Salud y Trabajo 1989, n°73.
- IZMEROV, N.; TARASOVA, L.: occupational diseases developed as a result severely injured nervous system: acute and chronic neurotic effects. Environ Res 1993; 62: 127-7

- JONKMAN, E.J.; DE WEERD, A.W; POORTVLIET, D.C.J.; VELDHUIZEN R.J.; EMMEN, H.: Electroencephalographic studies in workers exposed to solvent or pesticides. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 82: 438-44
- KIRT OTMER: Encyclopedia of Chemical technology. The Intesciencie Enciclopedia INC. New York U.S.A.
- LEDESMA DIAZ, M.J.; DELGADO COBOS, P: Predicción de la exposición a Productos Fitosanitarios. I.N.S.H.T- C.N.M.P Sevilla. *Revista Salud y Trabajo* 1994,103,12-19.
- LUNDEHN, J.; WESTPHAL, D.; KIECZKA, H.; KREBBS, B.; LOCHER-BOLZ, S.; MAASFED, W AND PICK, E.D.: Uniform principles for safeguarding the health of aplicators of plant protection products. *Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstald fur Landund Forrstwictschaft*, Heft 223, Berlin, Germany, 1992.
- MARZAL, J.A. Y RENUNCIO, R.: Esquema para el seguimiento biológico en manipuladores de productos organofosforados. Variantes genéticas de la colinesterasa. Sin referencia; separata en biblioteca del CNMP de Sevilla.
- MARTINEZ CANO, J.R.: Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria del M.A.PA.- Madrid. Normativa Española derivada de la Directiva 91/414/CEE. 5° Symposium Nacional de Sanidad Vegetal. Sevilla- 1995.
- PARRON, T.; HERNÁNDEZ, A.F.; VILLANUEVA, E.: Increased risk of suicide with exposure to pesticides in a intensive agriculture area. A 12-year retrospective study *Forensic Sci Int* 1996; 79: 53-63
- Organización Internacional Del Trabajo: Enciclopedia, Pesticidas Organofosforados 1989, pg 1772-1781.
- RUITJEN, M.W; SALLÉ, H.J.; VERBEK, M.M.; SMINK, M.: Effects of chronic mixed pesticide exposure on peripheral and autonomic nerve function. *Arch Environ Helath* 1994; 49: 188-95
- RUIZ DE CASTRO: Plaguicidas Agrícolas: Productos Fitosanitarios; *Revista Medicina y Seguridad del Trabajo*, 1965, n° 51, 8. - RUIZ DE CASTRO, BALUJA Y LA BORDA: La seguridad en la aplicación de productos Fitosanitarios. Seguridad en los trabajos agrícolas. INSHT Madrid. 1968.
- SAVAGE, E.P; KEEFE, T.J.; MOUNCE, L.M.; HEATON, R.K.; LEWIS, J.A.; BURLAR, P.J.: Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisonig. *Arch Environ Helath* 1988; 43: 38-45
- SENANAYAKE, N.; SILVA, H.J.: Escala para valorar la severidad de la intoxicación por Organofosforados: Escala P.O.P. *Human Experimental Toxicology*, 12,1993, 297-299.
- SENANAYAQUE, N.; KARALLIEDDE, L.: Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *New Eng J Med* 1987; 316;761-3
- SENANAYAQUE, N.: Polyneuropathy folowing. A clinical and electrophysiological study [abstract]. *J Neuro* 1985; 232; S203
- SHARP D.S.; ESKENAZY, B.: Delayed health hazards of pesticide exposure. *Ann Rev Public Helath* 1986; 7: 441-71
- STEENLAND, K.; JENKINS, B.; AMES, R.G.: Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisonig. *Am J Public Helath* 1994; 84: 73I-6
- STOKES, L.; STARK, A.; MARSKALL, F.; NARANG, A.: Neurotoxicity among pesticides applicators exposed to organophosphates. *Occup Environ Med* 1995; 52: 648-53

- U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY: Health and Canada y National Agricultural Chemicals Association. Pesticide Handlers Exposure Database, 1992.
- VAN HEMMEN, J.J.: Agricultural pesticide exposure data bases for risk assessment. *Reviews Environ Contam Toxicol*, 126, 1992, 1-85.
- VAN HEMMEN, J.J.: Estimating worker exposure for pesticide registration. *Reviews Environ Contam Toxicol*, 128, 1992, 43-54.
- VAN HEMMEN, J.J.: Predictive exposure modelling for pesticide registration purposes. *Ann. occup. Hyg.* 37, 1993, 541-564