

## **PESTICIDAS: REVISION TOXICOLOGICA DE LOS COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS**

**Francisco J. INGELMO MARTIN  
Rosa M<sup>a</sup> MOYANO ACOSTA**

Licenciados en Medicina.  
Departamento de Medicina Legal y Toxicología. Facultad de Medicina. Málaga.

*Realizado en colaboración con el Dr. D. Alberto Flores Vidal, inspector de O.S.M.E. y el Centro de Seguridad e Higiene en el Trabajo de Málaga.*

*La presente revisión, es una aproximación al papel jugado por los pesticidas en el mundo actual y su gran capacidad de originar accidentes tóxicos.*

*Por otra parte, debido al gran número de compuestos existentes, nos hemos limitado a un grupo de los mismos: los productos Organofosforados, pues su rango de utilización comprende desde gases de guerra hasta sal de mesa.*

### **APROXIMACION A LA IMPORTANCIA DE LOS PESTICIDAS**

El empleo de los pesticidas es una de las técnicas más difundidas actualmente en todo el mundo y de la cual la agricultura moderna no puede prescindir.

Son sustancias químicas destinadas a combatir las plagas. Al mismo tiempo, se emplean para eliminar vectores de enfermedad los cuales requieren prácticas de desinfección para su desaparición. De otra parte, también se usan en la erradicación de los insectos que infectan las viviendas.

Actualmente su uso es cada vez mayor, debido a la necesidad que impera de aumentar la producción agropecuaria pues para el año 2000, se calcula que la población mundial será de más de 6.000 millones de habitantes, necesitándose para entonces un incremento

de producción del 100% en cereales y del 300% en productos animales. Si no se empleasen, los cultivos de patatas, manzanas, algodón y agrios se reducirían en un 50%.

El problema principal que plantea el uso de pesticidas, es la contaminación de los alimentos por los residuos que persisten en los segundos, bien por no guardar su correspondiente plazo de seguridad (días que deben transcurrir desde su aplicación hasta su recolección), o bien, por el poder de acumulación que tienen determinados compuestos, en especial los órgano-clorados, debido a su capacidad de fijación y almacenaje en el tejido adiposo de hombres y animales. Según los estudios efectuados por la O.M.S. sobre la acumulación de D.D.T. en el organismo humano, se ha encontrado que el ciudadano medio alemán e inglés contienen en su tejido adiposo cantidades que oscilan en 2 ppm y 19 ppm en los españoles. (1).

El desconocer su peligrosidad y su mal uso pueden afectar gravemente a:

#### **HOMBRE:**

Si bien la población más expuesta a la toxicidad de los pesticidas es lógicamente toda la laboral, tanto la que se dedica a la fabricación de los mismos, como la encargada de su aplicación en la agricultura, no es menos despreciable la toxicidad que puede existir en el medio doméstico por consumo de alimentos los cuales contengan residuos tóxicos de los mismos y accidentalmente, por confusión con productos inocuos o por ignorancia de la toxicidad de dichos compuestos.

#### **ANIMALES DOMESTICOS**

Por consumo de cosechas mal tratadas, agua de bebida contaminada...

#### **FAUNA TERRESTRE Y ACUICOLA**

Por toxicidad hacia las aves, abejas, insectos útiles, peces...

#### **CULTIVOS Y COSECHAS**

Por fitotoxicidad en cultivos y residuos en las cosechas. El emplear exceso de dosis, utilizar productos no autorizados... (2) (3).

Los efectos toxicológicos de los pesticidas son variados; con fines didácticos se les puede clasificar por su principal acción patológica: tóxicos nerviosos, respiratorios, hemáticos, inhibidores de la colinesterasa, del metabolismo cáustico y sensibilizantes cutáneos.

Las dosis de los mismos para producir estos efectos indeseables oscilan entre:

- 5 mg/kg..... Muy tóxico.
- 50-500 mg/kg..... Medianamente tóxicos.
- 500-5.000 mg/kg.. Ligeros tóxicos.

La peligrosidad del producto puede ser incrementada de forma especial por su forma físico-química de presentación (polvos, gránulos...); por su gran solubilidad en agua y las grasas o bien, por los disolventes y coadyuvantes en la solución.

Existe una legislación y normativa oficial frente a la utilización de estos productos, así como una clasificación en categoría: A, B, C, D, en orden creciente a su peligrosidad referidos a una persona o mamífero de 50 Kg. de peso corporal. Atendiendo a la O.M.: 29/9/1976.

Categoría A: Productos de baja peligrosidad que, utilizados de acuerdo con sus instrucciones de empleo pueden considerarse prácticamente inocuos.

Categoría B: Productos de mediana peligrosidad que pueden ser usados sin riesgos, con un mínimo de precauciones.

Categoría C: Productos de extrema peligrosidad, cuya utilización y manipulación debe ajustarse a normas estrictas con el fin de evitar daños o accidentes.

Categoría D: Productos de muy extrema peligrosidad, cuya utilización y empleo debe estar controlada y efectuada únicamente por personal especializado bajo normas muy estrictas (6).

Ante todo producto que llegue a manos del médico por un caso de intoxicación, hay que saber que en la etiqueta indica el grado de peligrosidad según a la categoría que corresponda, teniendo en cuenta que en la identificación toxicológica, el primer apartado corresponde a la peligrosidad para el hombre y los animales domésticos; el segundo, significa peligrosidad para la fauna terrestre; el tercero, señala peligrosidad para la fauna acuícola

En base a las diferentes clases de utilidad que pueden presentar estos productos fitosanitarios, se distinguen:

- Insecticidas.
- Acaricidas.

- Fungicidas.
- Nematocidas, desinfectantes del suelo y fumigantes en general.
- Herbicidas.
- Fitorreguladores y productos afines.
- Molusquicidas, rodenticidas y varios.
- Específicos para postcosecha y simientes.
- Protectores de madera, fibras y derivados.
- Plaguicidas específicos.
- Varios.

## INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Dentro del amplio grupo de insecticidas, nos ceñiremos al subgrupo de los organofosforados (OP) por su amplia utilización en el medio agrícola y en el campo de la medicina como antiparasitario; no siempre se guardan las debidas normas de protección en su empleo, por lo que los casos de intoxicación, subclínica principalmente, son frecuentes.

La revisión que presentamos sobre estos productos, creemos que es necesaria por la obsoleta información que se dispone en los textos clínicos al uso.

En el presente artículo intentamos resaltar los aspectos más interesantes de la patología creada por estos compuestos, las cuales en su totalidad son muy variadas y complejas. Así mismo, incluimos una actualización del tratamiento.

Es de especial importancia la protección de los usuarios frente a la acción de estos agentes, pues, estos productos tienen una acción patológica más importante

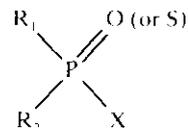
a largo plazo que la conocida intoxicación aguda. A modo de ejemplo, refiere Mussicco y col. que en la población agrícola italiana se ha producido un aumento en la incidencia de glioblastoma, aproximadamente cinco veces más con respecto a la población normal. El punto de inflexión aparece en el año 1960, fecha de introducción y uso masivo de pesticidas, fertilizantes y herbicidas. (7) (8).

## CLASIFICACION DE LOS COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS

Los compuestos O.P. fueron desarrollados principalmente por Scharader, de I. G. Fabernindustrie, primero como insecticidas agrícolas y después como agentes potenciales en la guerra química. (9).

Su extremada toxicidad se debe a que realizan una inactivación de las enzimas esterásicas.

Son derivados de ácido fosfórico. Así, la sustitución de todos los grupos oxidrilos por un -OR (R = radical orgánico) originan los ésteres del ácido fosfórico o fosfato, obteniéndose la fórmula general de estos compuestos.



general formula for anticholinesterase organic phosphorus compounds.



Según las sustituciones se hagan en ( $=O$ ) los compuestos se llamarán fosfatos o tionofosfatos:

**FOSFATOS:** Cuando permanece el doble enlace unido al oxígeno ( $P=O$ ).

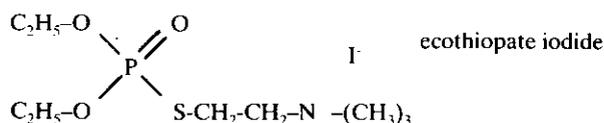
**TIONOFOSFATOS:** El oxígeno es sustituido por una molécula de azufre ( $P=S$ ). (10).

Es posible una gran variedad de sustituciones:

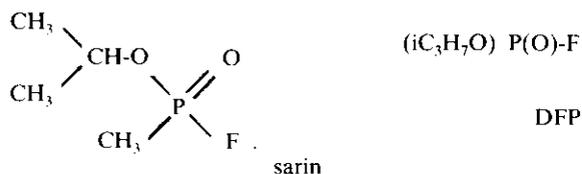
- $R_1$  y  $R_2$ : pueden ser grupos alquilo, alcoxi, ariloxi, mercaptan u otros.
- X puede representar diferentes grupos.

Una clasificación química útil de estos compuestos sería la aportada por Holmstedt (1959), en la que el radical X, es un grupo lábil. Todos los compuestos pueden situarse en cuatro categorías principales, dependiendo de las características constitutivas de X:

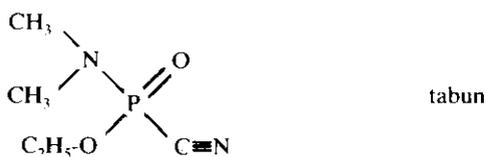
1. X estaría sustituido por un nitrógeno cuaternario.



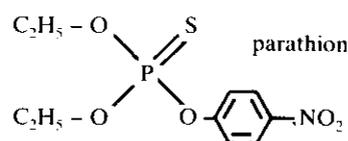
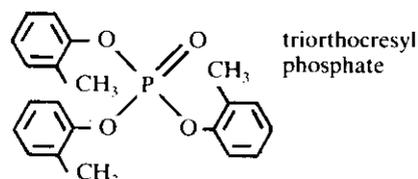
2. X estaría constituido por flúor.



3. X sería sustituido por: CN, OCN, SCN, o un alógeno diferente al Fl.



4. X estaría sustituido por grupos Alkil, alcoxi, tioalquil, aril, ariloxi, tioaril o uno de sus análogos heterocíclicos



Esta categoría puede ser subdividida, utilizando un mínimo de 8 grupos en base a sus constituyentes  $R_1$  y  $R_2$ . Varios de estos grupos difieren cuantitativa o cualitativamente en toxicidad.

## CARACTERISTICAS DE LAS PRINCIPALES CATEGORIAS

### Categoría I

A estos compuestos se les llaman fosforil colina, los cuales no son solamente potentes inhibidores de la colinesterasa, sino que también son directamente colinérgicos. Son usados en el tratamiento del glaucoma y su empleo como gas de guerra es discutido.

### Categoría II

Se les llama fluorofosfatos. Son menos tóxicos en promedio que los anteriores. Se les sitúa como gases de guerra, por sus propiedades y su relativa gran volatilidad. Muy pocos de ellos se utilizan como pesticidas.

### Categoría III

Son generalmente intermedios en toxicidad entre los fluorofosfatos y la amplia categoría que contienen la mayoría de los pesticidas. Algunos han sido propuestos como gases de guerra.

### Categoría IV

El rango de toxicidad de ésta, oscila desde su empleo como gases nerviosos o su uso como sal de mesa.



dominantemente, con una rápida repercusión orgánica. Los compuestos O.P. con grupo (-O), no todos son fuertes inhibidores.

## **b/ INHIBIDORES INDIRECTOS**

Estos en el organismo van a ser transformado en inhibidores directos. Los compuestos puros tienen un grupo (=S) -tionofosfatos- van a ser los que actúen de esta forma. La reacción que normalmente conduce a esta activación es una oxidación, formando el correspondiente compuesto (=O). El cambio anterior es promovido por el sistema enzimático microsomial, principalmente en el hígado; también por la luz ultravioleta.

Como ejemplo de este apartado se toma el Parathion: el mismo, penetra como inhibidor indirecto; sufre, por acción de los enzimas microsomiales hepáticos, una oxidación que lo transforma en Paraoxon, que es el producto tóxico con acción directa.

Es de destacar que formulaciones comerciales de inhibidores indirectos o débiles, contienen frecuentemente un pequeño porcentaje de compuestos relacionados, alguno de los cuales son inhibidores directos.

Los compuestos con acciones indirectas son menos tóxicos que los anteriores por:

1/ Una porción de las sustancias "típicamente" absorbidas pueden ser destruidas por esterasas A o por enzimas oxidativas, o bien por ser almacenadas inofensivamente antes de ser convertidas en su forma activa, o bien se excretan rápidamente.

2/ Por tener una biotransformación larga y lenta, sus acciones estarán más distribuidas en el tiempo, lo cual permite un mayor metabolismo del principio activo, con el consiguiente aumento de la excreción, manteniendo bajo su pico de concentración, en sangre y tejidos críticos. Esta vida media amplia con niveles bajos, permite la adaptación del cuerpo a concentraciones altas de acetilcolina. (11).

Desde el punto de vista de la interacción de estos compuestos con la esterasas, se distinguen tres clases de éstas: A-B-C.

## **1/ ESTERASAS A O ARIL ESTERASAS**

Hidrolizan estos productos a otros que son enteramente inactivos como inhibidores de la colinesterasa o bien, son menos tóxicos. La mayoría de los inhibidores indirectos reaccionan con estas esterasas de una forma

rápida; en consecuencia, una hora después de su administración intravenosa son casi completamente descompuestos y adicionalmente, parada la inhibición de la colinesterasa.

## **2/ ESTERASAS B**

Reaccionan con los compuestos O.P. fosforilándose firmemente con la subsiguiente inactivación. Incluyen:

### **2-1 Carboxilesterasa o Aliesterasa**

**2-2 colinesterasa:** Se distingue de otras esterasas B: en su propiedad específica de hidrolizar los ésteres de la colina, con preferencia a otros ésteres carboxílicos y en ser inhibidas por la fisostigmina (eserina) a bajas concentraciones:  $10^{-5}$  M. Existen dos tipos: 2-2-1/ Acetilcolinesterasa o colinesterasa verdadera: hidroliza más rápidamente su sustrato natural, acetilcolina, y juega un importante papel en el sistema nervioso. Se encuentra principalmente en los eritrocitos de la mayoría de los mamíferos; en el tejido nervioso (sistema nervioso central, ganglios y placa motora).

2-2-2/ Butirilcolinesterasa; pseudocolinesterasa; colinesterasa del suero o colinesterasa específica: Se encuentra en suero y en algunos órganos (páncreas, corazón e hígado). no participa en las funciones nerviosas.

## **3/ ESTERASA C ó ACETILESTERASA**

No parece que reaccionan con los compuestos O.P.

## **RECUPERACION DE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA**

Una vez que la colinesterasa es inhibida, su recuperación depende de:

- Reversibilidad de la reacción.
- Envejecimiento del enzima "agín".
- Regeneración de la nueva enzima.

Para la mayoría de los O.P., el efecto de estos tres factores será una inicial recuperación parcial rápida, seguida de una lenta que vuelve linealmente a la actividad normal.



En el caso de compuestos irreversibles como el DFP, la fase rápida, que corresponde a la posibilidad de reversibilidad, no se produce. Pero en aquellos donde la primera fase está presente, ésta es consecuencia de la suma algebraica del nivel de reversibilidad de la inhibición, más el nivel de envejecimiento del enzima.

La fase lenta de recuperación es exponencial y depende de la regeneración de nuevas enzimas. En el cerebro, su regeneración ocurre en células preexistentes; en el caso de los eritrocitos, las nuevas enzimas se van a formar paralelamente a la producción de nuevas células rojas.

La recuperación de la actividad colinesterásica en especies distintas, depende de procesos diferentes, aún cuando el compuesto inhibido sea el mismo.

La reversibilidad de la unión enzima-sustrato puede ser realizada por un agente nucleofílico, como son las soluciones diluidas de algunos derivados de la hidroxilamina (oximas), produciendo la hidrólisis del compuesto éster. La reactivación de la acetilcolinesterasa es progresivamente de menor eficacia en proporción a la duración de la inhibición; es decir, disminuye conforme se retrasa el inicio de la reactivación. Una porción del enzima es reactivada con una tasa igual a la original, pero otra es completamente resistente. La primera fracción de las anteriormente dicha, disminuye exponencialmente con el tiempo.

Algunos inhibidores reversibles, que persisten en el cuerpo en su forma original o como metabolitos activos, produce una "casi" inhibición irreversible, pues la continua disponibilidad del sustrato gradualmente agota la provisión del enzima no inhibida; además, la enzima inhibida sufre un gradual proceso de envejecimiento: "Aging".

Una vez que la molécula de colinesterasa ha sido inhibida irreversiblemente, el único camino de reemplazar la actividad de la misma, es a través de su síntesis, en médula ósea (colinesterasa eritrocitaria); en hígado (colinesterasa plasmática); en cuerpo neuronal (colinesterasa cerebral).

## **INHIBICION DE OTRAS ENZIMAS**

Estos productos químicos son capaces de fosforilar otros sustratos, entre los que se encuentran: fosfatasa ácida; lipasa; tripsina y quimiotripsina; succino oxidasa; deshidrogenasas; enzimas sulfidrilos... Todas estas reacciones son más lentas que la colinesterasa.

En estudios realizados con Parathion, se ha demostrado que a nivel de hígado disminuye la actividad de la glucoronidasa, pero aumenta la misma en el suero de la rata. (12). También se ha observado que inhibe la acetilcolina transferasa, enzima responsable de la síntesis de acetilcolina. Por otra parte, inhibe la fosforilación oxidativa de la mitocondria.

## **ABSORCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRECCION**

Los agentes anticolinesterásicos O.P., son sustancias muy liposolubles; muchos de ellos tienen altas presiones de vapor a temperatura ordinaria. Los menos volátiles, que se emplean comúnmente como insecticidas agrícolas (Parathion, Malathion) se dispersan generalmente como aerosoles o polvos, consistentes en el compuesto O.P. adsorbido a un material inerte finamente particulado. Por consiguiente, son rápida y efectivamente absorbidos prácticamente por todas las vías, incluso el tracto gastrointestinal, así como por la piel y las mucosas después de tomar contacto con la forma líquida, y por los pulmones, después de inhalar polvos y aerosoles. (9) (10).

Estas sustancias se hidrolizan en el organismo por la acción de un grupo de enzimas, sufriendo una serie de biotransformaciones, pasando: unas a productos tóxicos (toxicación) y otras a productos no tóxicos (detoxicación). Intervienen en el metabolismo:

## **ESTERASA A**

Los hidrolizan a productos inactivos.

## ENZIMAS MICROSOMIALES Y MEZCLAS DE FUNCIONES OXIGENASAS

Este proceso ha sido más estudiado en conexión con el Parathion. Se ha descrito que la conversión de Parathion a Paraoxon (toxicación) y a O,O-dietiltiofosfato (detoxicación) depende de estos enzimas; por lo tanto, el efecto neto de los enzimas microsomiales en la toxicidad de los O.P., representa un balance de, por lo menos, dos reacciones oxidativas. En cualquier caso, el efecto producido por el paso de estos productos a través del hígado, es diferente para los distintos compuestos. Se pueden emplear inductores enzimáticos microsomiales como son: D.D.T., Fenobarbital, benzopireno y ácido 4 aminobutírico; los anteriores protegen contra el efecto tóxico de muchos O.P. Es de destacar que los modelos de inducción y de protección clínica, puede ser diferentes de una especie a otra. (11)

## TRANSFERASAS

Entre ellas se incluyen: S-aril trasferasa y glutation S-aril trasferasa.

Las enzimas anteriores no son inhibidas por los O.P., presumiblemente por el hecho de que el sitio activo fosforilado reacciona rápidamente con el agua para regenerar la forma libre, a diferencia de la colinesterasa.

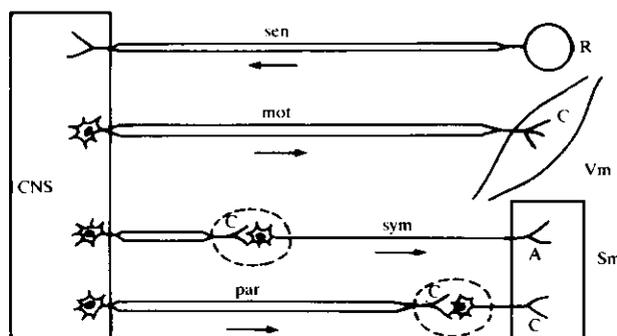
Los productos resultantes de la metabolización generalmente son hidrosolubles, eliminándose por la orina en su gran mayoría en forma de Dialkildifosfato.

- D.M.P. (Ac. O,O - Dimetilfosfórico)
- D.E.P. (Ac. O,O - Dietilfosfórico)
- D.M.T.P. (Ac. O,O - Dimetiltiofosfórico)
- D.E.T.P. (Ac. O-O Dietiltiofosfórico)

## PATOGENIA

Los signos y síntomas tóxicos que caracterizan el envenenamiento agudo por casi todos los O.P., son producidos por la acumulación de acetilcolina. Esta es la mediadora química del impulso desde:

- a/ Neurona preganglionar a postganglionar de ambos sistemas nerviosos autónomos.
- b/ Fibras parasimpáticas postganglionares a órganos efectores y desde las fibras simpáticas postganglionar a glándulas sudoríparas.
- c/ Nervios motores a músculo esquelético.
- d/ Algunas terminaciones nerviosas del sistema nervioso central. (9, 11, 13).



La liberación de acetilcolina a nivel de las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas, así como en los nervios motores, producirán efectos nicotínicos. En cambio, en fibras parasimpáticas postganglionares ejercerán un efecto muscarínico.

Un pequeño exceso de hormona, produce anormalmente una gran estimulación; de esta manera, el aumento del neurotransmisor en cantidades mínimas en la unión neuromuscular esquelética, produce fasciculación. Un gran aumento puede tener efectos opuestos; así a nivel de la unión anterior causa profunda debilidad y eventualmente parálisis flácida.

Se ha postulado la existencia de una participación adrenérgica concomitante ya que en intoxicaciones agudas se ha encontrado, en el periodo prodrómico, dilatación de la pupila, saliva viscosa, aumento de la presión sanguínea, etc.

Por otra parte, estudios realizados por F. Vetterlin y col. (1979) demuestran la existencia de un reflejo que compensa la acción colinérgica; esto se debe a un aumento de la actividad simpática. Estos impulsos aumentados, no sólo los reflejos, sino que también son inducidos por acción nicotínica en el ganglio simpático y por una acción directa, en el sistema nervioso central. Lo anterior es evidenciado por el aumento de la presión sanguínea junto a la disminución de flujo, especialmente, en órganos que tienen fuerte inervación vascular-vasoconstrictora alfa, adrenérgica (piel, músculo esquelético, bazo y riñón) (15) (16).

En conexión con lo anterior, es conocido que una respuesta fisiológica común hacia el stress agudo es un aumento de la actividad secretora de las glándulas endocrinas sensibles al mismo, como son las glándulas pituitaria y adrenales. En caso de un envenenamiento subletal agudo por O.P., hay un aumento en el nivel plasmático, de corticosterona y consecuentemente de enzimas sensibles a los glucocorticoides: fosfatasa alcalina, tiroxina alfa cetoglutarato transaminasa y triptófano pi-

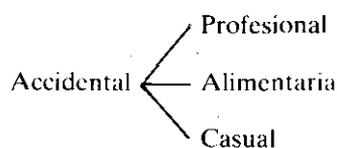
rolasa activa (Murphy S.D. 1969). La magnitud y el aumento de la actividad enzimática, depende no sólo de los niveles de corticosterona plasmática, sino de la duración y la rapidez de esta respuesta. (18) (17).

Los O.P. también causan liberación de catecolaminas: la excreción de adrenalina, noradrenalina y otros metabolitos, aumentó su concentración en orina, después de haber sido administrado Parathion, Disulfuton y Diclorvos.

La posible patogenia del cuadro neurotóxico retardado, originado por alguna de estas sustancias, se discutirá más adelante.

## VIAS DE INTOXICACION

Las mismas son:



Suicida

Criminal



## ACCIDENTAL

Son los más frecuentes.

### a/ Profesional

No sólo por el uso de estos productos en plantaciones sino también por la fabricación de los mismos. En este caso, es más frecuente la vía dérmica y pulmonar.

### b/ Alimentaria

Debidas al consumo de vegetales tratados con insecticidas y no sometidos al necesario lavado, o bien, que no han guardado el plazo de seguridad correspondiente. Este tipo de intoxicación tiene mayor tendencia a incidir en los casos de envenenamiento no ocupacional.

### c/ Casuales

Debida a la confusión por una conservación defectuosa del insecticida en el medio agrícola; por manipulación imprudente y sobre todo, por falta de vigilancia en los niños, siendo en ellos la vía digestiva el camino más frecuente de absorción. No obstante, es de destacar los casos por vía dérmica, pues es frecuente que estos se embadurnen con los mismos para sus juegos o bien, por la aplicación de un antiparasitario considerado inocuo equivocadamente. (1).

## Suicida

Cada día van siendo más frecuente a medida que aumentan el uso de los insecticidas; su mayor incidencia la presenta el medio agrícola.

## Homicida

No es muy frecuente. (19).

## SINTOMATOLOGIA

El intervalo de aparición del cuadro puede abarcar desde unos minutos hasta un tiempo inferior a 24 horas.

Así, tras una dosis oral masiva asociada a un asesinato o suicidio, la muerte puede ocurrir a los 5 minutos o menos, tras la ingestión. En los casos ocupacionales, el cuadro frecuentemente se desarrolla en varias horas pudiendo iniciarse con mareos en casa después de la cena; no obstante, si los síntomas comienzan a las 12 horas tras la última dosis conocida, los cuadros presumiblemente son debidos al Parathion. En raros casos, el envenenamiento en sí mismo por un compuesto O.P. puede ser más retardado; los detalles de lo anterior, excede a la intención de este artículo.

Los efectos de las intoxicaciones se van a manifestar por signos y síntomas de diferentes tipos:

#### **a/ Muscarínicos**

Miosis acentuada, diaforesis, epífora, sialorrea, broncoconstricción, hipersecreción pulmonar, tos, cianosis, bradicardia, hipertensión, palidez, náusea, vómitos, diarrea, cólico, tenesmo, incontinencia de heces y orina e hipotermia.

#### **b/ Nicotínicos**

Temblores musculares, (empiezan como sacudidas musculares que se localizan inicialmente en párpados y lengua; después en los músculos de la cara y cuello, generalizándose por último a todo el organismo y aumentando en su intensidad hasta un cuadro convulsivo tipo epileptiforme. En el último estadio se produce una parálisis motora que se localiza precozmente en los músculos respiratorios, con la correspondiente asfixia. Al síndrome convulsivo se añade hipotensión que puede conducir a un colapso generalizado y detención respiratoria y cardíaca.

Otros síntomas nicotínicos son: cólicos, incoordinación y debilidad general.

#### **c/ Sistema Nervioso Central**

Estos no van a aparecer en el caso de compuestos de muy baja liposolubilidad. Son: Apatía, convulsiones, coma, pérdida de reflejos.

En términos generales, todos estos efectos pueden ser localizados y generalizados.

#### **1/ Localizados**

Se originan por la acción de vapores o aerosoles en su sitio de contacto con los ojos o aparato respiratorio o

bien, por la absorción local tras la contaminación líquida de la piel o de las mucosas, incluyendo las del tracto intestinal.

#### **2/ Generalizado**

Siguen rápidamente la absorción sistemática por cualquier vía; aparece velozmente después de la inhalación de vapores o aerosoles con efectos severos ya presentes a los pocos minutos. En cambio, después de la absorción gastrointestinal y percutánea, se demora la iniciación del cuadro.

La duración de los efectos está determinada en gran parte por las propiedades del compuesto: Liposolubilidad, activación y estabilidad de la unión. O.P./ acetilcolinesterasa.

Las manifestaciones locales que aparecen primero, van a depender del tipo de exposición. Así:

a/ Tras la exposición local a vapores o aerosoles, los efectos que primero se manifiestan son: oculares y respiratorios.

a-1/ Oculares: Hiperemia conjuntival, dolor ocular, dolor frontal, rinitis acuosa, miosis, espasmo en la acomodación.

La miosis se hace marcada y visible a los pocos minutos; llega al máximo en media hora y dura horas o días. No obstante, se le da demasiado énfasis a ésta, como signo diagnóstico ya que puede aparecer tarde y la midriasis precederla inicialmente, quizás como una reacción no específica a la disconformidad y aprehensión asociada con el envenenamiento. Aunque la pupila puede tener el tamaño de una cabeza de alfiler generalmente se contrae más al exponerla a la luz, es decir, no interfiere con la visión en zonas claras. Sin embargo, no se dilata ante la oscuridad, situación que es de destacar pues puede ser una causa de accidente al pasar un trabajador de un área de claridad a otra oscura.

Puede ocurrir que esta miosis sea unilateral, producida al caer polvo o líquido en un solo ojo; en estos casos, interferiría con un mal enjuiciamiento distante de los objetos, fenómeno que es importante en los fumigadores aéreos.

La aparición de una visión borrosa es un aviso de que el sujeto expuesto a O.P. se está intoxicando. Ante este síntoma, parar la exposición e iniciar una terapia apropiada.

Se ha recogido la posibilidad de producción de cataratas; dicho esto, no ha sido confirmado en humanos.

a/2 Respiratorios: Tensión del tórax y respiración

sibilante, causada por broncoconstricción asociada a una mayor secreción bronquial.

b/ En los casos de ingestión, son los síntomas gastrointestinales los primeros en aparecer. Los mismos incluyen: anorexia, náuseas, vómitos, cólico abdominal y diarrea.

c/ Cuando la absorción es percutánea las primeras manifestaciones son: sudoración local, fasciculaciones musculares en las zonas inmediatas.

Después de la absorción sistémica se incluyen manifestaciones en:

## 1/ Tracto gastrointestinal

Aumenta la contracción gástrica y la secreción de ácido clorhídrico en las células parietales. También la actividad motora del intestino delgado y grueso (más en el cólon), promoviéndose el transporte.

## 2/ Unión neuromuscular esquelética

Se observan excitaciones asincrónicas y fibrilación en las fibras musculares. Si las dosis son pequeñas, aumenta la contracción del músculo esquelético; a dosis mayores o estimulaciones repetidas a ritmo rápido, lo deprime o bloquea, produciendo la consecuente debilidad o parálisis.

## 3/ Glándulas secretoras

Afectan a: glándulas bronquiales, lagrimales, sudoríparas, salivares, gástricas, intestinales y pancreáticas acinares. De este modo, pequeñas dosis causan en general, aumento de su repuesta secretora a la estimulación nerviosa; dosis mayores producen un aumento de la velocidad de secreción en reposo.

## 4/ Bronquiolos y uréteres

Producen contracción en ambos. Los uréteres pueden presentar un aumento en su peristaltismo.

## 5/ Cardiovascular

Bradycardia con caída del gasto cardiaco. Se produce una vasodilatación a nivel general; los vasos cardiacos y pulmonares, pueden mostrar la respuesta contraria. El origen de la hipotensión arterial por los hechos anteriores, se ve compensada e incluso cambiada de signo por hiperestimulación de los ganglios simpáticos y descarga de epinefrina de origen suprarrenal, debido a la hipoxemia.

## 6/ Sistema nervioso central

Los efectos sobre éste incluyen: confusión, ataxia, palabra farfullante, pérdida de reflejos, respiración de Cheine Stokes, convulsión generalizada, coma, parálisis respiratoria central.

Las acciones sobre el centro vasomotor y otros cardiovasculares del bulbo, produciendo hipotensión.

## NEUROTOXICIDAD RETARDADA

Ciertos O.P. originan una patología no relacionada con la inhibición de la colinesterasa. La más conocida es la denominada "Neurotoxicidad retardada". Dicho cuadro se asemeja a una esclerosis múltiple en placa origen de frecuentes falsos diagnósticos. (20).

El mecanismo de producción no ha sido bien dilucidado. Hay fundadas sospechas para creer que la génesis de la misma se encuentra en la fosforilación de una proteína o en la inhibición de una esterasa del sistema nervioso. Se ha encontrado una acción específica de los derivados neurotóxicos del TOCP y TFP sobre las esterases de la médula espinal.

Por otra parte, sinergistas de la acción del Malathion, el cual es un inhibidor esencial de las alilesterasas, son altamente neurotóxicos.

Ambos tipos de actividad biológica son causadas por una inhibición esterásica, pero la estructura requerida para la misma es diferente, sugiriendo que las enzi-



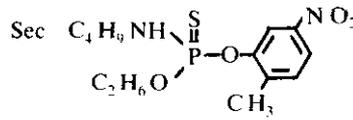
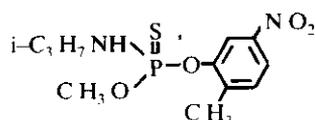
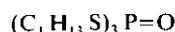
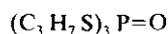
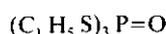
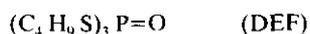
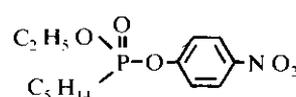
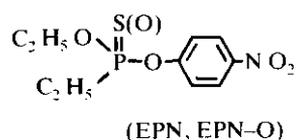
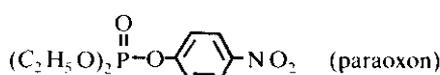
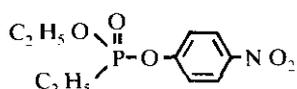
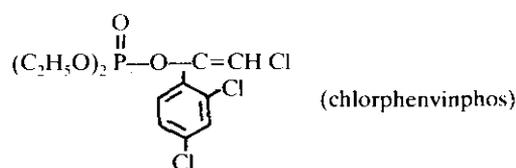
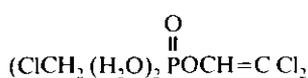
mas implicadas son distintas. Una de ésta es la llamada "Esterasa neurotóxica" (21), la cual disminuye su valor hasta un 70% del inicial, e incluso más, cuando es cultivado un homogeneizado de tejido nervioso usando como sustrato un compuesto neurotóxico, según un método propuesto por Johnson M.K. (1969). Es de reseñar que su actividad de hidrólisis solo ocupa el 4% del total de esta función, en comparación con la realizada por otras esterases. Hay varios indicios indicadores 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. (22).

La anatomía patológica inducida por el TOCP (patrón neurotóxico típico) incluye una degeneración nerviosa en S.N.C. y S.N.P. Es aceptado que la principal alteración de axones y mielina, ocurre en la médula espinal y nervios: tibial, peroneal y ciático.

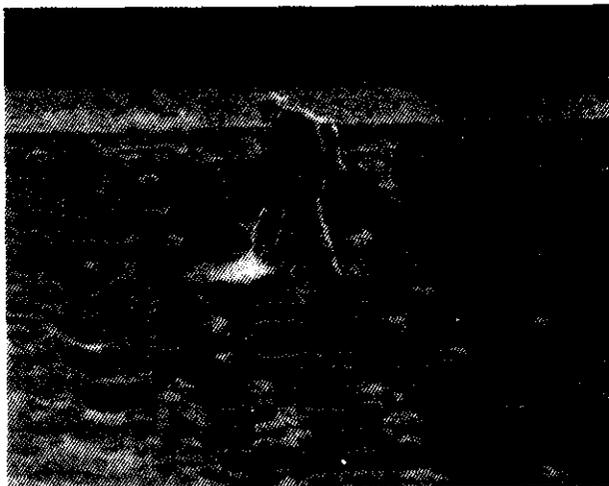
La alteración inicial del nervio ciático y cordones anterolaterales torácicos y lumbares de la médula espinal, ocurren en el axoplasma e incluyen: proliferación del retículo endoplásmico y degeneración de neurofilamentos. Las mitocondrias se arraciman y se altera el espacio entre el axón y las membranas de las células de Schwann. Se piensa que el TOCP actúa primariamente en el axón, particularmente en las fibras de mielina, desgenerándose ésta, previa destrucción axonal. Estudios de la morfología de la sinápsis de la médula espinal han evidenciado aglutinación de vesículas, hinchazón de mitocondrias y alteración de la hendidura sináptica.

Se han hecho numerosos estudios con el fin de encontrar una relación entre la estructura y la acción patológica de estos compuestos (23). Se dedujo que salvo pocas excepciones, todos los triarilfosfatos que contienen al menos, un grupo éster O-alquilfenil.

Estas sustancias pueden producir el cuadro bien per se, bien por la síntesis interna de metabolitos activos.



(Cremat)



Algunos compuestos, aunque pocos, que tienen un grupo O-alquilfenil pueden no producir este cuadro. La razón de su no neurotoxicidad puede deberse a que la actividad metabólica es más lenta, o que la estructura que se ha de fosforilar para producir esta patología, es muy específica.

Otro grupo neurotóxico es el TPEP (tri-p-etil fenil fosfato). Es un excepcional triarilfosfato que no contiene O-alquil. Este compuesto produce un metabolito, O-acetilfenil di-p-etilfenil fosfato, que es más activo que el principio inmediato activo.

## CLINICA

Se toma como prototipo el cuadro clínico descrito por Albertini (24) para el TOCP, según los datos recogidos de la intoxicación originada por éste en Marruecos en 1959, que afectó a 10.000 personas, al ingerir una mezcla de aceite de oliva con aceite lubricante. En 1930 en USA, 20.000 personas fueron envenenadas por la presencia de TOCP en el extracto contaminado de jengibre de Jamaica.

Los síntomas consisten en:

1/ Súbita diarrea y náuseas durante un poco después de la ingestión. Este cuadro raramente se prolonga más de 48 horas.

2/ Sigue un periodo asintomático, que dura de 8 a 35 días.

3/ Tacto febril, a pesar de estar la temperatura corporal normal; cortos episodios de diarrea, conjuntivitis, rinitis, faringitis, laringitis acompañado de disfagia; dura de días a semanas.

4/ Alteración sensorial, incluyendo parestesias o causalgia en partes distales de las extremidades, particularmente en los dedos y en las partes inferiores de las piernas.

5/ Después de 10 a 40 días tras el comienzo, aparece una abrupta parálisis flácida en horas, que tiene un rápido progreso en varios días. La parálisis de los dedos y músculos de la mano, aparecen 4 ó 5 días tras los signos de las extremidades inferiores.

6/ La severidad de la intoxicación puede ser amillorada sólo después de la completa parálisis establecida, lo cual ocurre tras 8 ó 10 días. Los grados van desde una forma suave, hasta la total parálisis.

Los envenenamientos severos alcanzan su más alto estado al 2º o 3º mes; se continúa con una estabilización o una lenta recuperación.

7/ La parálisis flácida puede estar continuada por una espasticidad en las extremidades inferiores que alcanzan un estado de hiperreflexia, hipertonia y marcado paso espástico, caracterizado por un paso alto y pie caído. Estos signos de afección extrapiramidal, son más severos en jóvenes; su completa reversibilidad es más lenta que las lesiones periféricas.

8/ Alrededor de las ¾ partes de los casos se recobran hasta el punto de no requerir tratamiento después de transcurrido uno o dos años desde el envenenamiento. Sólo el 5% permanece totalmente incapacitado.

Este cuadro de neurotoxicidad retardada, se denomina también: parálisis tipo II, cuadro que en forma resumida se puede describir: Aparición del cuadro a los 10 a 14 días, seguido de una parálisis duradera para el resto de la vida de la víctima, o en caso de recuperación, ésta se reproduce generalmente al cabo del año.

El otro tipo de parálisis, tipo I, se caracteriza por una aparición rápida, antes de la 24 horas y una completa y acelerada recuperación a los pocos días o semanas.

El cuadro clínico de ambas incluye una profunda debilidad muscular, que hace que el paciente sea incapaz de levantarse con los brazos cruzados; pero mientras que en el tipo II los músculos de la respiración están casi siempre libres, en el tipo I la falta de fuerza muscular es más generalizada, afectando a los músculos respiratorios, sobre todo en los casos más severos, siendo ésta la causa de muerte inmediata.

La patogenia del tipo I se cree originada por el cuadro general de envenenamiento anticolinesterásico agudo. En el tipo II, se origina por un proceso de desmielinización y desintegración de la terminal nerviosa con un simultáneo daño en el cuerpo celular de la neurona que altera el proceso de reparación.

El cuadro tóxico neurológico originado por los compuestos O.P. admite numerosas variaciones. Lo anterior expuesto, es una aproximación a esta acción tóxica pues, según el tipo de compuesto y las condiciones del órgano receptor, la patología será modificada en sus diferentes variaciones. (25)

Como ejemplo de compuestos neurotóxicos, se exponen:

Tipo I: Malatión, menazón, metilparatión, ronnel.

Tipo II: Halozón, mipafox, EPN, DFP.

### **TERATOGENESIS** (26) (27)

Se ha observado que la producción de la misma al ser inyectados compuestos O.P. en huevos de gallina en periodos de incubación, conejos y mosca doméstica.

La inhibición de la actividad acetilcolinesterásica no se correlaciona con el grado de teratogénesis.

Los embriones de pollo expuestos a tales agentes pueden exhibir dos clases de deformidades:

Tipo I: Las anomalías son antagonizadas por la coadministración de ácido nicotínico, el cual interviene en la formación de NAD.

Tipo II: son aquellas que se antagonizan por la coadministración de ciertas oximas no tóxicas como la 2-piridín aldoxina metoclorhidra (2-PAM).

En el tipo I se ha propuesto que los O.P. producen una lesión en el paso de L-triptófano a NAD. Se ha demostrado que la formamidasa kinurenina, el enzima que cataliza la conversión de N-formil kinurenina a kinurenina, es inhibida "in vitro" por estos compuestos. Una consecuencia de esta acción "in vivo", es la disminución en la tasa de síntesis de NAD y de los niveles del mismo.

Con respecto al tipo II, no se han encontrado las causas que lo expliquen.

### **DATOS DE LABORATORIO** (11)

Un parámetro frecuentemente utilizado para determinar el grado de incidencia de un compuesto O.P. sobre el individuo, es medir la tasa de acetilcolinesterasa en plasma y células rojas.

La secuencia de depleción es:

- Disminución del enzima plasmático, esta condición refleja una reciente y leve exposición.

- Disminución del enzima plasmático y del glóbulo rojo: indica una continua exposición a los tóxicos.
- Depleción del enzima de glóbulos rojos: Indica una reexposición dentro de un estado de incompleta regeneración de la colinesterasa en los eritrocitos, o bien exposición moderada o leve a un inhibidor específico de la colinesterasa del glóbulo rojo.

Estas cifras clínicas tienen su verdadero valor cuando son referidas a las cifras normales correspondientes. Por ello, en medicina laboral, es importante que a los obreros expuestos a este riesgo se les haya realizado una dosificación de colinesterasa antes de cualquier contacto con el tóxico. En los casos leves y moderados de intoxicación, la tasa de enzima corresponde a un 40-50% de los valores normales; en los casos graves tales valores solo llegan al 20% de lo normal y aún llega a desaparecer totalmente. En los trabajadores debe de realizarse una dosificación semanal y siempre que la caída del enzima sobrepase el 50% ó 60% serán separados del puesto de trabajo.

Existe una serie de objeciones para este método. Unas dependen de las condiciones fisiológicas del sujeto y otras, presumiblemente del producto. Así, se han encontrado casos de intoxicaciones con una disminución de la tasa del orden de un 90% en el plasma y del 87% en glóbulos rojos, sin que aparecieran signos clínicos. Por otra parte, en un pequeño número de casos, la muerte por O.P. no va acompañado de disminución de colinesterasa.

Los valores de estas enzimas en los individuos normales no tienen una cifras constantes pues se han encontrado variaciones en el transcurso del día (aumentan por la noche y disminuyen por la mañana). Fluctúan con: ciclo menstrual, ejercicio físico, tasa de albúmina en plasma, malnutrición y disminución en la ingesta de proteínas y tiamina, así como con la edad del sujeto. Las variaciones detectadas en sujetos normales no expuestos varían del 20% al 30% en el plasma, y del 13 al 25% en células rojas; así lo relatan diversos autores.

### **OTROS DATOS DEL LABORATORIO**

Los más frecuentes son:

- Leucocitosis.
- Albúminuria moderada.

- Acetonuria.
- Glucosuria.
- Hemoconcentración.
- Hematuria microscópica.
- Aumento de la creatinina sérica.
- Aumento de la creatinina fosfoquinasa.
- Aumento de la SGOT.

Estos datos pueden variar, según el tipo de compuesto empleado.

## TRATAMIENTO

En caso de intoxicación por estos productos, el tratamiento debe de tener los siguientes objetivos:

### 1/ TRATAMIENTO EVACUANTE

Este se hará de acorde con la vía de absorción:

a/ Ingestión: Se realizará un lavado gástrico seguido de la administración de 200 cc. de aceite de parafina (o de carbón activado) y un purgante salino.

b/ Cutáneo: Se quitarán los vestidos de la víctima para así impedir que se siga absorbiendo el insecticida. Posteriormente, se realizará un lavado de la piel con jabones alcalinos (19).

c/ Si ha sufrido proyecciones del producto sobre los ojos, lavarlos con abundante agua templada a poca presión, durante quince minutos, manteniendo los párpados del accidentado bien abiertos y pidiéndole que mueva los ojos en todas direcciones. (28).

### 2/ TRATAMIENTO ANTITOXICO

Tiene por objeto la neutralización del tóxico absorbido. Según el mecanismo de acción, pueden distinguirse:

#### 2-1/Antídoto fisiológico

Sin destruir el tóxico, anulan sus efectos por una acción antagonista.

##### 2-1-1/ Sulfato de atropina

Tiene una acción anticolinérgica, bloqueando la acción muscarínica de la acetilcolina.



Las dosis a emplear son muy grandes, debido a su acción como antagonista competitivo de la acetilcolina, donde primero ocupa los receptores muscarínicos, impidiendo su unión con el transmisor químico. (9).

Después de una inyección inicial de 2 a 4 mg. por vía intravenosa, una dosis de 2 mg. ha de repetirse cada 3 a 10 minutos, hasta que aparezcan signos de atropinización: piel seca y roja, midriasis y taquicardia o delirio. A continuación, se debe mantener un grado leve de bloqueo, con la administración oral de 1 a 2 mg, con un intervalo de varias horas mientras sigan los síntomas. En niños, las dosis serán: 0.05 mg/kg cada 15 a 30 minutos.

##### 2-1-2/Diazepan

Es un tranquilizante menor, del grupo de la benzodiazepinas.

El mecanismo de acción se caracteriza por una depresión del sistema retículo ascendente y especialmente del sistema límbico.

Se emplea en estas intoxicaciones como relajante muscular, a una dosis de 10 a 20 mg, intramuscular o intravenosa. Se repite según las necesidades.

##### 2-2/ Antídoto químico

El antídoto se une químicamente con el tóxico, dando lugar a un compuesto atóxico.

### 2-2-1 Reactivadores de la colinesterasa

Las oximas producen una reactivación del enzima más rápidamente que la hidrólisis espontánea, del complejo enzima-sustrato.

La velocidad de reactivación de la acetilcolinesterasa fosforilada, puede sufrir un proceso bastante rápido de envejecimiento, de modo que en minutos u horas, se hacen completamente resistentes a los reactivadores. El envejecimiento se debe a la pérdida de un grupo alquil o alcoxi, dejando un complejo monoalquil o monoalcoxi unido al enzima, más estable. Los fosfonatos que contienen grupos alcoxi terciarios, son más propensos a envejecer que sus congéneres secundarios o primarios (10). Las oximas no sirven como antagonistas de la toxicidad de los inhibidores carbamil-ésteres.

Las oximas tienen una débil actividad anticolinesterásica.

La acción reactivadora de las oximas es más marcada en la unión neuromuscular esquelética. Los efectos antidotos son menos llamativos en los sitios efectores autónomos, o insignificantes en el sistema nervioso central.

Los preparados más usados son:

a/ Cloruro de Pralidoxima (P.A.M. o Pirimidín 2-Aldoxi). Se administra por vía intramuscular a una dosis de 50 mg/kg, o por vía intravenosa, disuelta en suero fisiológico, a razón de 500 mg/kg, repitiéndose en una hora. La dosis en niños es de 20-50 mg/kg, administrando al 50% durante el primer minuto. Se alcanza una efectividad máxima dentro de las 36 primeras horas posteriores a la intoxicación.

b/ Cloruro de obidoxima: A dosis de 3 a 6 mg/kg, endovenoso, inyectable durante 5 a 10 minutos. Puede repetirse la dosis después de 20 minutos.

La unión de estos tres preparados: Sulfato de atropina, diazepam, y regeneradores de la colinesterasa ha demostrado, *in vitro*, ser 80 veces más eficaz a las 2 horas del tratamiento, que el estandarizado actualmente con atropina y oximas. En las 48 horas siguientes, el porcentaje sigue siendo superior en un 21%.

En periodo de experimentación, se están empleando H.D.M.P.P.A., como protector de la colinesterasa y C.T.M.M. protector contra la parálisis de los músculos respiratorios, en la intoxicación por compuestos fluorados. Añadiendo ambas drogas a las anteriores, se mejoró el porcentaje con respecto al standar, en 7 veces para el periodo de 2 horas, y en 2 veces, para el de las 24 horas siguientes.

## 3/ TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

Como medicación coadyuvante, se emplea:

### 3-1/ Glucosa

Repone las reservas de glucógeno que ha sido deplecionada durante el envenenamiento.

### 3-2/ Vitamina C

En las intoxicaciones agudas y crónicas por O.P. se produce una importante reducción en la concentración de este oligoelemento. Para su reposición, se administrará la misma dosis de 30 mg/kg/día, restaurando los niveles normales sanguíneos de la misma. Además se consigue una reducción de los altos niveles de fosfatasa alcalina en sangre, mejorando el poder detoxificador del hígado.

### 3-3/ Glutación reductasa

La administración de una dosis única de 600 mg intravenosa, limita la bajada de la colinesterasa plasmática, aunque tiene un efecto pequeño o nulo, sobre la ubicada en las células rojas. Esta positiva respuesta puede ser explicada por la promoción de la detoxificación, pero no por aumento de la actividad enzimática plasmática.

### 3-4/ Silimarina

Se ha propuesto que el uso de este compuesto, con una dosis de 420 mg/día, puede ser eficaz en los casos de exposición crónica a los ésteres fosfóricos, pues causa un aumento de la actividad colinesterásica en los sujetos estudiados. (30).

### 3-5/ Fenobarbital

Se promulga su empleo como postratamiento y protección, debido a su capacidad de aumentar los niveles de citocromo P-450 hepático

## 4/ TRATAMIENTO ELIMINADOR

Se ha empleado, con éxito aceptable, el proceso de hemodiálisis para eliminar algunos compuestos O.P.

# Toxicología

## MEDIDAS CONTRAINDICADAS

No se debe utilizar: Aminofilina, Succinil colina, morfínicos.

No administrar leche, por el aumento de la absorción que origina.

## BIBLIOGRAFIA

1. QUER BROSSA, S.: Intoxicación por pesticidas. P.: 215-222.
2. MARRUECOS SANT, L.: Intoxicación aguda por pesticidas.: p. 37-40.
3. CHAVARRIA, F.: Los plaguicidas a escena. Tribuna médica. 1983; n.: 995 p.:35.
4. GOMEZ, J.M.: Estudio de las intoxicaciones profesionales por plaguicidas en los trabajadores agrícolas en Cullera y comarca.: Salud y Trabajo 1975. T.: XII n.:89-90 p.: 67-69.
5. Ministerio de Agricultura.: La contaminación agraria.: Cap.: 22.
6. Boletín informativo del Ministerio de Agricultura.: n.: 3; Productos fitosanitarios: Peligrosidad.: Enero 1984.
7. MUSSICCO, M. y col. Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case control study.: American J. of epidemiology 1982.: v.:116 n.: 5 p.: 782-790.
8. PLEVEN, C. Survenue de Glioblastome chez des personnels de laboratoires de recherche travaillant sur des produits nitroses.: Journal de Toxicologie Medicale 1984.: T.: 4 n.: 3 p.: 249-257.
9. GOATMAN y GILMAN.: Bases farmacológicas y terapéuticas.: 6ª edición; 1981.: cap. 6.
10. SECANES CALVO, M.: Pesticidas agrícolas.
11. WAYLAND J.: Pesticides studied in man 1982.: cap.: 7.
12. WILLIAMS, C.H.: Beta-glucuronidase activity in the serum and liver of rats treated with parathion.: Toxicol appl. pharmacol.
13. LITTER, M.: Farmacología del Sistema Nervioso Central.: 1980: Sección 2 cap.: 16.
14. KRAUS JESS, F. and col. Epidemiologic atudy of fisiological effects in usual and volunter citrus workers from organophosphates pesticides residues at reentry.: J. Toxicol. Environ. Health 1981.: V.: 8 p.: 169-184.
15. VETERLEIN F. and coll.: Regional blood flow determination in the rat during Paraoxon poisoning and treatment with Atropine and Obidoxine.: Toxicologie 1979; v: 12.: p.: 173-181.
16. ANTAL, A.: Farmacodynamic approach to the contadicptions of acute Experimental organophosphate intoxication.: Laboratory of pesticide Toxicology of Ministry of Agriculture and Food Keszthely.: Hungry.: 615-617.
17. CIVEN, M. and col.: Effects of low level administration of Diclorsvos on adrenocorticotrophic hormone secretion, adrenal choleteryl ester and steroid metabolism.: Biochem. Pharmacol. 1980.: v.: 29. n.: 4. p.: 635-641.
18. ECOBICHON, D.J. and ZELT, D.: The acute toxicity of Fenitrothion in Wealing rats and effects on tissue esterases and monoxygenase.: Toxicology. 1979 v.: 13; p.: 287-296.
19. GISBERT CALABUIG, J.A.: Medicina Legal y Toxicologia. 1977 cap.: 14; p.: 145.
20. ABOU DONIA M.B.: Delayed neurotoxicity of Phenilphosphoficate estres.: Science.: 1979.: v.: 205; p.: 313-315.
21. ALDRIGE, W.N. and coll.: Further observation on the neurotoxicity of Organophosphorus compounds.: Biochem. Pharmacol. 1966; 15; p.: 541-548.
22. RIECHERT, B. and col. Inhibition of Fast axoplasmic trasport by delayed neurotoxyty organophosphorus esters: a posible mode of actions.: Molecular Pharmacology. 1980; v.: 17; p.: 56-60.
23. METCALF R.L. and col.: Acute and delayed neurotoxicity of Leptophos analog.: Pesticide Biochemistry and Physiology 1983; 20.: p.: 57-66.
24. ALBERTINI, A. and col.: Tryarilphosphate. Poissoning in Marrocco 1959 Georrg. Thime Verlag. Stuttgart 1968.
25. GRUENEWALD, H.W. and col.: Encefalomyelopolyradiculo-neurophatie apres intoxication par Falkil phosphate.: Nerve-narzt. 1981.: v.: 52; n.: 8; p.: 464-467.
26. FLOCKHART I.R., CASILDA J.E.: Relationship of acylation of membrane esterase and proteins tothe teratogenic action of organophosphorus insecticides and eserine in protecting against limb deformities Biochem. Pharmacol. 1980.: v.: 32; n.: 19; p.: 2.881-2.890.
28. Boletín Informativo del Ministerio de Agricultura. Boletín nº: 28.
29. RUMP, S. and col.: New tenes in Experimental therapy of Organophosphate intoxication.
30. BOARI, C. and col.: Silimarine in the protections agains exogenous noxae.: Drug, Exptl. Clin. Res. 1981; v.: 1.142; p.: 115-120.
31. GANDY, J. and col.: Phenobarbital pretreatment protect again morphology achanges in rat broncheolar ephitelius caused by and ampurity of Malathion.: Amer. J. Phatol. 1983.: v.: 111; p.: 350-353.