

CAPÍTULO 16

Fungicidas

Los fungicidas se utilizan ampliamente en la industria, en la agricultura y en el hogar y el jardín para un número de propósitos que incluyen:

1. protección de las semillas durante el almacenamiento, el transporte y la germinación;
2. protección de cultivos maduros, bayas, semilleros, flores y el césped durante el almacenamiento y el transporte;
3. supresión del moho que ataca las superficies pintadas;
4. control del limo en pastas de papel;
5. protección de alfombras y tejidos del hogar.

Aproximadamente 500 millones de libras de fungicidas se aplican anualmente en todo el mundo (consulte el **Capítulo 1, Introducción**).

Los fungicidas varían enormemente en su potencial para causar efectos adversos en los humanos. Históricamente, algunas de las epidemias más trágicas de intoxicación por pesticidas ocurrieron por el consumo erróneo de semillas de granos tratadas con mercurio orgánico o hexaclorobenceno. Sin embargo, es poco probable que la mayoría de los fungicidas actualmente en uso y registrados para su uso en Estados Unidos causen intoxicaciones sistémicas agudas frecuentes o graves por varias razones: (1) muchos tienen una baja toxicidad inherente en los mamíferos y se absorben de manera ineficiente; (2) muchos se formulan como suspensiones de polvos o gránulos humectables, de los cuales es poco probable una absorción rápida y eficiente; y (3) los métodos de aplicación son tales que relativamente pocas personas quedan expuestas de manera intensa. Además de las intoxicaciones sistémicas, los fungicidas como clase también causan lesiones irritantes en la piel y en las membranas mucosas, así como cierta sensibilización dérmica.

El siguiente análisis considera los efectos adversos reconocidos de los fungicidas ampliamente utilizados. En el caso de aquellos agentes que han causado intoxicaciones sistémicas, se brindan algunas recomendaciones para el tratamiento de intoxicaciones y lesiones. Para aquellos fungicidas que no hayan causado intoxicaciones sistémicas conocidas en el pasado, solo pueden ofrecerse pautas generales.

El análisis sobre los efectos adversos relacionados con los fungicidas se realiza en el siguiente orden:

Bencenos sustituidos

Estrobilurinas

Tiocarbamatos

Étileno-bis-ditiocarbamatos

Tioftalimidas

Triazoles

Compuestos de cobre

Compuestos organomercúricos

Compuestos organoestánnicos

Compuestos de cadmio

***Fungicidas orgánicos
varios***

ASPECTOS DESTACADOS

Numerosos fungicidas en uso con diferentes niveles de toxicidad

La mayoría tiene una baja probabilidad de causar intoxicaciones sistémicas, excepto los siguientes:

- Compuestos organomercúricos
- Triazoles
- Algunos compuestos de cobre
- Excepciones de EBDC aislados

*Bencenos sustituidos***PRODUCTOS****COMERCIALES**

cloroneb (Terraneb SP)

clorotalonil (Bravo, Clorto Caffaro, Clortosip, Daconil 2787, Exotherm Termil, Tuffcide, otros)

diclorán (DCNA, Allisan, Clortran)

hexaclorobenceno (HCB, Anticarie, Ceku C.B., No Bunt)

PCNB, también conocido como "pentacloronitrobenceno" (PCNB, quintoceno, Avicol, Earthcide, Folosan, Kobu, Kobutol, Pentagen, Tri-PCNB, Terraclor y otros)

ASPECTOS DESTACADOS

No se han informado casos de intoxicación sistémica humana en la literatura médica por cloroneb, clorotalonil, diclorán o PCNB.

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

En los casos en que se hayan ingerido grandes cantidades de HCB, considere la descontaminación digestiva.

BENCENOS SUSTITUIDOS**Toxicología**

El **cloroneb** se suministra en forma de polvo humectable para el tratamiento de suelos y semillas. Este agente presenta una toxicidad oral muy baja en mamíferos.¹ Puede resultar moderadamente irritante para la piel y las membranas mucosas. El metabolito diclorometoxifenol se excreta por la orina. No se han informado casos de intoxicación sistémica en humanos.

El **clorotalonil** está disponible como polvo humectable, gránulos disolventes en agua y polvos fluidos. El clorotalonil ha causado irritación de la piel y de las membranas mucosas de los ojos y de las vías respiratorias por contacto. Se han notificado casos de dermatitis alérgica de contacto.^{2,3,4,5} Existe un informe de reacción anafiláctica inmediata al contacto con la piel.⁶ El clorotalonil se absorbe de manera deficiente a través de la piel y del revestimiento digestivo. En un hombre que padecía dermatitis atópica y rinitis alérgica, se informó que la exposición ocupacional al clorotalonil indujo síntomas de asma, que se resolvieron después del cese de la exposición.⁷ No se han informado casos de intoxicación sistémica en humanos en la literatura médica publicada.

El **diclorán**, también conocido como "DCNA", está formulado como polvo humectable, polvo, líquido y polvo fluido. Este fungicida de amplio espectro se utilizó ampliamente para proteger productos perecederos. Los trabajadores ocupacionalmente expuestos lo absorben a través de la piel, pero se elimina rápidamente, al menos en parte, en la orina. Los productos de biotransformación incluyen dicloroaminofenol, que es un desacoplador de la fosforilación oxidativa (mejora la producción de calor). Según la decisión de elegibilidad para el registro (RED) de la EPA, existe una baja toxicidad oral para los mamíferos (la LD₅₀ en ratas es de 3400 mg/kg). No se han informado casos de intoxicación sistémica humana en la literatura médica.

El **hexaclorobenceno (HCB)** se formula principalmente en forma de polvo y suspensiones en polvo. Todos los registros en Estados Unidos han sido cancelados. Se diferencia química y toxicológicamente del hexaclorociclohexano, cuyo isómero gamma también se conoce como "lindano", que todavía se utiliza en cantidades limitadas como insecticida y como agente farmacéutico para el tratamiento de los piojos y de la sarna (consulte el **Capítulo 7, Organoclorados**).

Aunque este fungicida protector de semillas tiene solo efectos irritantes leves y una toxicidad relativamente baja en dosis individuales, la ingestión prolongada de granos tratados con HCB por parte de agricultores turcos a fines de la década de 1950 causó miles de casos de porfiria tóxica parecida a la porfiria cutánea tardía.⁸ Esta afección se debió a una síntesis deficiente de la hemoglobina, lo que daba lugar a productos finales tóxicos (porfirinas) en los tejidos del cuerpo. La enfermedad se caracterizaba por excreción de orina teñida de rojo (que contenía porfirina), lesiones ampollosas en la piel expuesta al sol, cicatrices y atrofia de la piel con crecimiento excesivo de cabello, agrandamiento del hígado, pérdida de apetito, enfermedad artrítica y pérdida de masa muscular esquelética. Aunque la mayoría de los adultos finalmente se recuperaron después de dejar de consumir el grano tratado con HCB, algunos bebés amamantados por madres afectadas murieron.⁸

El hexaclorobenceno se declora y oxida eficazmente en humanos. Los triclorofenoles son los principales productos de excreción urinaria. La eliminación es lo suficientemente rápida, de modo que los trabajadores ocupacionalmente expuestos, por lo general, solo muestran una elevación leve de las concentraciones de HCB en sangre. A veces, el HCB está presente en muestras de sangre de personas "no expuestas ocupacionalmente" hasta concentraciones de unos 5 µg/l. Los residuos en los alimentos son la causa probable. Algunos estudios sugieren que pueden ocurrir efectos neuroconductuales adversos en niños después de la exposición al hexaclorobenceno, y estos se analizan en el **Capítulo 21, Efectos crónicos**.^{9,10}

El **PCNB** (también conocido como "pentacloronitrobenceno") se utiliza para tratar semillas y suelos. Las formulaciones incluyen concentrados emulsionables, polvos humectables y gránulos. El hexaclorobenceno es un contaminante menor del PCNB técnico.

No se han informado intoxicaciones sistémicas en humanos. La excreción en animales de laboratorio es principalmente biliar, con cierta conversión a pentacloroanilina, pentaclorofenol y otros metabolitos en el hígado.^{11,12}

*Bencenos sustituidos***PRODUCTOS****COMERCIALES**

cloroneb (Terraneb SP)

clorotalonil (Bravo, Clorto Caffaro, Clortosip, Daconil 2787, Exotherm Termil, Tuffcide, otros)

diclorán (DCNA, Allisan, Clortran)

hexaclorobenceno (HCB, Anticarie, Ceku C.B., No Bunt)

PCNB, también conocido como "pentacloronitrobenceno" (PCNB, quintoceno, Avicol, Earthcide, Folosan, Kobu, Kobutol, Pentagen, Tri-PCNB, Terraclor y otros)

ASPECTOS DESTACADOS

No se han informado casos de intoxicación sistémica humana en la literatura médica por cloroneb, clorotalonil, diclorán o PCNB.

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

En los casos en que se hayan ingerido grandes cantidades de HCB, considere la descontaminación digestiva.

BENCENOS SUSTITUIDOS**Toxicología**

El **cloroneb** se suministra en forma de polvo humectable para el tratamiento de suelos y semillas. Este agente presenta una toxicidad oral muy baja en mamíferos.¹ Puede resultar moderadamente irritante para la piel y las membranas mucosas. El metabolito diclorometoxifenol se excreta por la orina. No se han informado casos de intoxicación sistémica en humanos.

El **clorotalonil** está disponible como polvo humectable, gránulos disolventes en agua y polvos fluidos. El clorotalonil ha causado irritación de la piel y de las membranas mucosas de los ojos y de las vías respiratorias por contacto. Se han notificado casos de dermatitis alérgica de contacto.^{2,3,4,5} Existe un informe de reacción anafiláctica inmediata al contacto con la piel.⁶ El clorotalonil se absorbe de manera deficiente a través de la piel y del revestimiento digestivo. En un hombre que padecía dermatitis atópica y rinitis alérgica, se informó que la exposición ocupacional al clorotalonil indujo síntomas de asma, que se resolvieron después del cese de la exposición.⁷ No se han informado casos de intoxicación sistémica en humanos en la literatura médica publicada.

El **diclorán**, también conocido como "DCNA", está formulado como polvo humectable, polvo, líquido y polvo fluido. Este fungicida de amplio espectro se utilizó ampliamente para proteger productos perecederos. Los trabajadores ocupacionalmente expuestos lo absorben a través de la piel, pero se elimina rápidamente, al menos en parte, en la orina. Los productos de biotransformación incluyen dicloroaminofenol, que es un desacoplador de la fosforilación oxidativa (mejora la producción de calor). Según la decisión de elegibilidad para el registro (RED) de la EPA, existe una baja toxicidad oral para los mamíferos (la LD₅₀ en ratas es de 3400 mg/kg). No se han informado casos de intoxicación sistémica humana en la literatura médica.

El **hexaclorobenceno (HCB)** se formula principalmente en forma de polvo y suspensiones en polvo. Todos los registros en Estados Unidos han sido cancelados. Se diferencia química y toxicológicamente del hexaclorociclohexano, cuyo isómero gamma también se conoce como "lindano", que todavía se utiliza en cantidades limitadas como insecticida y como agente farmacéutico para el tratamiento de los piojos y de la sarna (consulte el **Capítulo 7, Organoclorados**).

Aunque este fungicida protector de semillas tiene solo efectos irritantes leves y una toxicidad relativamente baja en dosis individuales, la ingestión prolongada de granos tratados con HCB por parte de agricultores turcos a fines de la década de 1950 causó miles de casos de porfiria tóxica parecida a la porfiria cutánea tardía.⁸ Esta afección se debió a una síntesis deficiente de la hemoglobina, lo que daba lugar a productos finales tóxicos (porfirinas) en los tejidos del cuerpo. La enfermedad se caracterizaba por excreción de orina teñida de rojo (que contenía porfirina), lesiones ampollas en la piel expuesta al sol, cicatrices y atrofia de la piel con crecimiento excesivo de cabello, agrandamiento del hígado, pérdida de apetito, enfermedad artrítica y pérdida de masa muscular esquelética. Aunque la mayoría de los adultos finalmente se recuperaron después de dejar de consumir el grano tratado con HCB, algunos bebés amamantados por madres afectadas murieron.⁸

El hexaclorobenceno se declora y oxida eficazmente en humanos. Los triclorofenoles son los principales productos de excreción urinaria. La eliminación es lo suficientemente rápida, de modo que los trabajadores ocupacionalmente expuestos, por lo general, solo muestran una elevación leve de las concentraciones de HCB en sangre. A veces, el HCB está presente en muestras de sangre de personas "no expuestas ocupacionalmente" hasta concentraciones de unos 5 µg/l. Los residuos en los alimentos son la causa probable. Algunos estudios sugieren que pueden ocurrir efectos neuroconductuales adversos en niños después de la exposición al hexaclorobenceno, y estos se analizan en el **Capítulo 21, Efectos crónicos**.^{9,10}

El **PCNB** (también conocido como "pentacloronitrobenceno") se utiliza para tratar semillas y suelos. Las formulaciones incluyen concentrados emulsionables, polvos humectables y gránulos. El hexaclorobenceno es un contaminante menor del PCNB técnico.

No se han informado intoxicaciones sistémicas en humanos. La excreción en animales de laboratorio es principalmente biliar, con cierta conversión a pentacloroanilina, pentaclorofenol y otros metabolitos en el hígado.^{11,12}

Aunque pueda sospecharse un efecto metahemoglobinémico (como en nitrobenzeno), no se ha informado en humanos o en animales, como tampoco se ha informado porfiria tóxica (como en hexaclorobenceno).

Confirmación de la intoxicación

Se han descrito métodos para el análisis de cloroneb, clorotalonil, diclorán, HCB y PCNB por cromatografía, pero no se encuentran ampliamente disponibles. Los metabolitos triclorofenólicos del HCB pueden medirse en la orina.

Aunque las enfermedades hereditarias y una serie de agentes exógenos pueden causar la aparición de porfirinas en la orina, una prueba de porfirinas puede ser útil para el diagnóstico toxicológico si ha habido una exposición conocida al HCB o si un paciente presenta signos que sugieran porfiria cutánea tardía.

Tratamiento de la toxicosis por benceno sustituido

1. Lave la contaminación dérmica con agua y jabón. Elimine la contaminación de los ojos enjuagándolos con abundante agua. Si la irritación persiste, se debe obtener atención médica especializada. Consulte el **Capítulo 3, Principios generales**.
2. Si se ingirió una gran cantidad de HCB en las últimas horas y aún no se han producido vómitos copiosos, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**. Si el contacto con el tóxico ha sido mínimo (p. ej., solo contaminación oral), probablemente sea suficiente enjuagar de inmediato la boca y vigilar al paciente.

Las personas afectadas por porfiria deben evitar la luz solar, que agrava el daño dérmico causado por las porfirinas.

FUNGICIDAS DE ESTROBILURINA

Los compuestos de estrobilurina son una clase relativamente nueva de fungicidas, descubiertos en la década de 1990 e introducidos en el mercado a finales de esta década y a principios de la de 2000. Se utilizan en agricultura para matar numerosos tipos de hongos patógenos, incluidos mildiú, moho y roya.

Toxicología

La actividad fungicida de la **estrobilurina** inhibe la respiración mitocondrial al alterar el complejo citocromo, bloqueando así la transferencia de electrones.¹³ Los compuestos de estrobilurina actúan sobre una amplia gama de plagas fúngicas y ahora se utilizan en una gran variedad de cultivos, sobre todo el maíz, desde 2004.¹⁴

Estos compuestos tienen una toxicidad aguda relativamente baja; la mayoría tiene una LD₅₀ oral informada de más de 5000 mg/kg, excepto la orisastrobina y la metominostrobina, con una LD₅₀ de 356 mg/kg y de 708 mg/kg, respectivamente.^{13, 15} Hay pocos datos disponibles en humanos, aunque los CDC informaron sobre varios incidentes en julio de 2007. Todos los informes estaban basados en la piraclostrobina. Los efectos tóxicos se consideraron mínimos y de corto plazo, y se resolvieron después de que el paciente fue retirado de la exposición. Los síntomas y signos incluyeron irritación de los ojos, irritación de las vías respiratorias superiores, debilidad, mareos, prurito, enrojecimiento de la piel y dolor en el pecho. En un caso, los trabajadores de un campo de maíz adyacente quedaron expuestos y sintieron las gotas después de la fumigación aérea, y los principales síntomas informados en este incidente fueron dolor en las vías respiratorias superiores y dolor en el pecho.¹⁴

Estrobilurina

PRODUCTOS COMERCIALES

azoxistrobina (Abound, Amistar, Azo-shield, Azotech, Azoxy, Banner Heritage, Dynasty, Dyna-shield, Graduate A+, Heritage, Protege, Quadris, Quartet, Quilt, Renown, Soygard, Sporgard, Trio, Uniform)

kresoxim-metilo (Allegro, Cygnus, Sovran)

metominostrobina

orisastrobina

picoxistrobina (ácido bencenoacético, Cygnus, Juwel, Mentor, Ogam, Stroby/Sovran)

piraclostrobina (Bas, Cabrio, Cornet, Headline, Honor, Insignia, Opera, Pageant, Pristine, Stamina)

trifloxistrobina (Absolute, Armada, Chipco, Compass, Distinguish, Dyna-shield, Flint, Four way, Gem, Prosper, RTU-trifloxistrobina-metalaxil, Stratego, Tartan, Three way, Trilex, USF)

ASPECTOS DESTACADOS

Ampliamente utilizada en muchos cultivos

Toxicidad aguda baja

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación ocular y respiratoria

Debilidad, mareos

TRATAMIENTO

Apoyo

Considere la descontaminación de la piel y los ojos.

*Tiocarbamato***PRODUCTOS
COMERCIALES**

tiram (Aules, Chipco Thiram 75, Fermide 850, Fernasan, Hexathir, Mercuram, Nomersam, Polyram-Ultra, Pomarsol forte, Spotrete-F, Spotrete WP 75, Tetrapom, Thimer, Thioknock, Thiotex, Thiramad, Thirasan, Thiuramin, Tirampa, TMTD, Trametan, Tripomol, Tuads)

ziram (Cuman, Hexazir, Mezene, Tricarbamix, Triscabol, Vancide MZ-96, Zincmate, Ziram Technical, Ziram F4, Zirberk, Zirex 90, Ziride, Zitox)

ferbam (Carbamate WDG, Ferbam, Ferberk, Hexaferb, Knockmate, Trifungol)

Confirmación de la intoxicación

No hay pruebas disponibles para detectar estos compuestos.

Tratamiento de la toxicosis por estrobilurina

Retire al paciente de la fuente de exposición.

Proporcione tratamiento de apoyo dirigido a los síntomas. Generalmente, no se espera una toxicidad aguda significativa; por lo tanto, la exposición puede ser asintomática, y los síntomas no suelen requerir atención médica.

Considere la descontaminación de la piel como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Enjuague los ojos con agua o solución salina normal. Si la irritación, el enrojecimiento o la hinchazón de los ojos persisten durante más de 15 minutos, se recomienda consultar con un oftalmólogo.

TIOCARBAMATOS

Los tiocarbamatos se formulan normalmente como suspensión en polvo, polvos humectables o suspensiones acuosas. Se utilizan para proteger semillas, semilleros, plantas ornamentales, el césped, vegetales y frutas, incluidas las manzanas. A diferencia de los carbamatos de N-metilo (Capítulo 6), los tiocarbamatos tienen muy poca potencia insecticida. Algunos presentan una actividad anticolinesterasa débil, pero la mayoría no tiene ningún efecto significativo sobre esta enzima. En general, representan una amenaza menor para la salud humana que los carbamatos insecticidas. Los tiocarbamatos fungicidas se analizan en esta sección, mientras que los utilizados como herbicidas se consideran en el **Capítulo 13, Otros herbicidas**.

Metam sodio, tiram, ziram y ferbam son los pesticidas de tiocarbamato. Se analizan individualmente.

Metam sodio

El metam sodio está formulado en soluciones acuosas para su aplicación como biocida del suelo para matar hongos, bacterias, semillas de malezas, nematodos e insectos. Todos los usos en el hogar han sido cancelados en Estados Unidos.

Toxicología

Aunque los estudios de alimentación en animales no indican una alta toxicidad del metam sodio por ingestión, su descomposición en agua produce isotiocianato de metilo, un gas extremadamente irritante para los ojos y para las membranas mucosas respiratorias, incluidas las vías respiratorias inferiores y los pulmones. La inhalación de isotiocianato de metilo puede causar edema pulmonar, que se manifiesta con dificultad respiratoria grave y tos con esputo espumoso y con sangre. Por esta razón, el metam sodio debe usarse únicamente al aire libre y se deben tomar precauciones estrictas para evitar la inhalación del gas desprendido. El metam sodio puede ser muy irritante para la piel.

En teoría, la exposición al metam sodio puede predisponer a la persona a efectos disulfirámicos si se ingiere alcohol después de la exposición. Estos acontecimientos no han sido informados en la literatura médica.

Confirmación de la intoxicación

No existen pruebas para detectar metam sodio o sus productos de degradación en los fluidos corporales.

Tratamiento de la toxicosis por metam sodio

Descontamine la piel y el tubo digestivo, como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Si se produce irritación o edema pulmonar como resultado de la inhalación de isotiocianato de metilo, traslade a la víctima de inmediato a un centro médico. El tratamiento del edema pulmonar debe realizarse como se describe en el **Capítulo 17, Fumigantes**, en la subsección *Tratamiento de la toxicosis por fumigantes* que comienza en la página 166.

El metam sodio no es un inhibidor de la colinesterasa. La atropina no es un antídoto.

Tiram

El polvo de tiram es moderadamente irritante para la piel, los ojos y las membranas mucosas respiratorias de los humanos. Se ha producido dermatitis de contacto en trabajadores ocupacionalmente expuestos. Algunas personas han experimentado sensibilización al tiram.¹⁶ El tiram es un componente común del látex y posiblemente responsable de algunas de las alergias atribuidas al látex.

Toxicología

Las intoxicaciones sistémicas humanas por tiram en sí han sido muy pocas, probablemente debido a la absorción limitada en la mayoría de las circunstancias que involucran exposición humana. Las que se han informado han sido clínicamente similares a las reacciones tóxicas al disulfiram (Antabuse), el análogo etílico del tiram que se ha utilizado ampliamente en la terapia de aversión al alcohol.¹⁶ En animales de laboratorio, el tiram en dosis altas tiene efectos similares a los del disulfiram (hiperactividad, ataxia, pérdida de tono muscular, disnea y convulsiones), pero el tiram parece ser aproximadamente 10 veces más tóxico que el disulfiram.

Ni el tiram ni el disulfiram son inhibidores de la colinesterasa. Ambos, sin embargo, inhiben la enzima acetaldehído deshidrogenasa, que es fundamental para la conversión de acetaldehído en ácido acético. Esta es la base de los efectos disulfirámicos que ocurren cuando una persona consume etanol con una dosis regular de disulfiram. Los efectos incluyen síntomas de náuseas, vómitos, dolor de cabeza punzante, mareos, desmayos, confusión mental, disnea, dolor torácico y abdominal, sudoración profusa, y erupción cutánea. En casos poco comunes, es posible que se hayan producido efectos disulfirámicos después de la ingestión de bebidas que contienen alcohol entre trabajadores previamente expuestos al tiram.

Confirmación de la intoxicación

La excreción urinaria de ácido xanturénico se ha utilizado para controlar a los trabajadores expuestos al tiram, pero la prueba no está ampliamente disponible.

Tratamiento de la toxicosis por tiram

Descontamine la piel y el tubo digestivo como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Infunda líquidos intravenosos apropiados, especialmente si los vómitos y la diarrea son intensos. Controle los electrolitos y la glucosa séricos, y reemplácelos según sea necesario.

Tratamiento de la toxicosis por acetaldehído (efectos disulfirámicos)

Utilice inhalación de oxígeno, posición de Trendelenburg y líquidos intravenosos, que suelen ser eficaces para aliviar las manifestaciones de los efectos disulfirámicos.

Tiocarbamato **ASPECTOS** **DESTACADOS**

Formulado en forma de suspensión en polvo, polvos humectables y suspensiones acuosas

Amenaza menor para la salud humana que los carbamatos insecticidas

SIGNOS Y **SÍNTOMAS**

Irritación de la piel, los ojos y las vías respiratorias

Para la inhalación de metam sodio, dificultad respiratoria, esputo con sangre

Puede provocar efectos de tipo disulfirámicos si se consume alcohol después de la exposición.

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y el tubo digestivo.

Para el metam sodio, trate los efectos pulmonares del mismo modo que para la toxicosis por fumigantes.

Para tiram, ziram y ferbam, administre líquidos por vía intravenosa según sea necesario.

Para los efectos disulfirámicos, oxígeno, líquidos intravenosos y posición de Trendelenburg

CAPÍTULO 16

Fungicidas

Compuestos EBDC

PRODUCTOS COMERCIALES

maneb (Kypman 80, Manex 80, Maneba, Manex, M-Diphar, Sopranebe, Trimangol)

zineb* (Aspor, Dipher, Hexathane, Kypzin, Parzate C, Tritoflorol, Zebtox)

nabam (Chem Bam, DSE, Parzate, Spring Bak)

mancozeb (Manzeb, Dithane, Mancozin, Manzin, Nemispor, Penncozeb, Ziman-Dithane)

* Todos los productos han sido cancelados.

ASPECTOS DESTACADOS

La mayoría de los productos ya no se utilizan.

Toxicidad sistémica baja

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de la piel, los ojos y las vías respiratorias

Posibles síntomas conductuales y neurológicos

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Considere la descontaminación digestiva.

Considere la hemodiálisis en casos de insuficiencia renal.

Aconseje a las personas que hayan absorbido una cantidad significativa de tiocarbamatos que eviten las bebidas alcohólicas durante al menos 3 semanas. La eliminación de los tiocarbamatos es lenta, y sus efectos inhibidores sobre las enzimas son lentamente reversibles.

Ziram y ferbam

El ziram y el ferbam están formulados como polvos fluidos y humectables, y se utilizan ampliamente en árboles frutales y de nueces, manzanas, vegetales y tabaco.

Toxicología

Dado que el **ziram** y el **ferbam** son similares al **tiram**, es razonable suponer que pueden producirse efectos tóxicos similares, incluida la irritación de la piel, las vías respiratorias y los ojos. Sin embargo, no hay informes de intoxicación humana en la literatura médica. Si se absorben en dosis suficientes, estos metalotiocarbamatos pueden, en teoría, predisponer al paciente a efectos disulfirámicos después de la ingestión de alcohol. (Consulte **tiram**). No se han informado este tipo de casos.

Confirmación de la intoxicación

No hay pruebas disponibles para estos fungicidas o sus productos de degradación en los fluidos corporales.

Tratamiento de la toxicosis por ziram y ferbam

Descontamine la piel y el tubo digestivo según sea necesario, como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Utilice el mismo tratamiento que para el **tiram**.

ETILENO-BIS-DITIOCARBAMATOS (COMPUESTOS EBDC)

El **maneb** y el **zineb** están formulados como polvos humectables y fluidos. El **nabam** se presenta en forma de polvo soluble y en solución acuosa. El **mancozeb** es un producto de coordinación de ion zinc y **maneb**. Su formulación es en polvo en suspensión y en polvo fluido humectable y líquido. Aunque algunos productos, incluidos el **maneb** y el **mancozeb**, se utilizaron ampliamente en las décadas de 1990 y 2000, particularmente en entornos agrícolas y en campos de golf, la mayoría de estos productos ya no se utilizan.

Toxicología

El **maneb**, **zineb**, **nabam** y **mancozeb** pueden provocar irritación de la piel, las vías respiratorias y los ojos. Algunos casos de enfermedades crónicas de la piel en trabajadores ocupacionalmente expuestos se han atribuido tanto al **maneb** como al **zineb**, posiblemente por sensibilización.^{17, 18}

Aunque pueden producirse efectos adversos marcados tras la inyección de compuestos de EBDC en animales, la toxicidad sistémica por vía oral y dérmica es generalmente baja. El **nabam** exhibe la mayor toxicidad, probablemente debido a su mayor solubilidad y absorbencia en agua. El **maneb** es moderadamente soluble en agua, pero el **mancozeb** y el **zineb** son esencialmente insolubles en agua. La absorción de estos últimos fungicidas a través de la piel y las membranas mucosas es probablemente muy limitada. El **maneb**, **mancozeb** y **metriam** se metabolizan al producto de degradación etilentiourea, que puede tener propiedades tóxicas propias.¹⁹

Los informes de intoxicaciones sistémicas agudas en humanos han sido poco comunes. Sin embargo, el zineb precipitó un episodio de anemia hemolítica en un trabajador presumiblemente predispuesto debido a múltiples deficiencias de enzimas de glóbulos rojos.²⁰ Se informó toxicidad de maneb en una persona que desarrolló insuficiencia renal aguda y fue tratada con hemodiálisis.²¹ También pueden ocurrir síntomas conductuales y neurológicos después de la intoxicación por maneb. Estos incluyen cambios en el estado mental, pérdida del conocimiento y convulsiones tónico-clónicas. Estos síntomas parecen mejorar con cuidados de apoyo.^{22, 23} También se han informado síntomas similares a la enfermedad de Parkinson en entornos de exposición ocupacional crónica, posiblemente debido al componente de manganeso del maneb.²⁴ Los estudios en animales sugieren que después de una exposición aguda a dosis altas, también pueden ocurrir síntomas crónicos similares a los del Parkinson.¹⁹

Los compuestos EBDC no son inhibidores de colinesterasa ni de acetaldehído deshidrogenasa. No inducen enfermedades colinérgicas ni efectos disulfirámicos.

Confirmación de la intoxicación

No hay pruebas disponibles para estos fungicidas o sus productos de degradación en los fluidos corporales.

Tratamiento de la toxicosis por etileno-bis-ditiocarbamato

Consulte el tratamiento para bencenos sustituidos en la página 145.

Si se produce insuficiencia renal grave, considere la hemodiálisis.

TIOFTALIMIDAS

El captán, captafol y folpet se utilizan ampliamente para proteger semillas, cultivos extensivos y productos almacenados. Están formulados como polvos en suspensión y polvos humectables.

Toxicología

El **captán**, **captafol** y **folpet** son moderadamente irritantes para la piel, los ojos y las vías respiratorias. Puede producirse sensibilización dérmica; el captafol se ha asociado con varios episodios de dermatitis de contacto ocupacional.^{25, 26} Se han informado muy pocas intoxicaciones sistémicas por tioftalimidas en humanos. Se informó que el captafol generó agravamiento del asma después de la exposición ocupacional.²⁷ Un joven de 17 años que ingirió captafol en un intento de suicidio tuvo síntomas que incluían dolor de cabeza, náuseas, debilidad, entumecimiento de las extremidades superiores y dolor subesternal en el pecho, acompañados de una elevación de la creatina quinasa y de la aspartato aminotransferasa, y de ondas T invertidas en el electrocardiograma. Todas las anomalías se resolvieron con cuidados de apoyo durante un período de 72 horas.²⁸

Confirmación de la intoxicación

Después de la exposición oral, el fungicida captán se metaboliza rápidamente en el cuerpo para producir dos metabolitos que pueden medirse en la orina: tetrahidroftalimida (THPI) y ácido tiazolidina-2-tiona-4-carboxílico (TTCA). Ambos se consideran biomarcadores útiles de exposición ocupacional.²⁹

Tratamiento de la toxicosis por tioftalimida

Consulte el tratamiento para bencenos sustituidos en la página 145.

Tioftalimida

PRODUCTOS COMERCIALES

captán (Captanex, Captaf, Merpan, Orthocide, Vondcaptan)

captafol (Crisfolatan, Difolatan, Foltaf, Haipen, Merpafol, Mycodifol, Sanspor)

folpet (Folpan, Phaltan, Thiophal, Fungitrol II)

ASPECTOS DESTACADOS

Polvos en suspensión, polvos humectables

Utilizada en semillas, cultivos extensivos y productos almacenados

Pocos casos de intoxicaciones sistémicas informadas en la literatura médica

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de la piel, los ojos y las vías respiratorias

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Considere la descontaminación digestiva.

Triazol**PRODUCTOS
COMERCIALES**

triadimefón (Bayleton,
Amiral)

miclobutanil

propiconazol (Tilt)

flutriafol

**ASPECTOS
DESTACADOS**

Toxicidad oral aguda
moderada

Posibles efectos crónicos

Toxicidad dérmica baja

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y
ojos

Considere la
descontaminación digestiva.

FUNGICIDAS DE TRIAZOL

Los triazoles se suministran en forma de polvo humectable, concentrado emulsionable, concentrado en suspensión, pasta y polvo fluido seco. La mayoría de los triazoles se utilizan en frutas, cereales, vegetales, el café, plantas ornamentales, la caña de azúcar, piñas y el césped. (Otro compuesto de esta clase es el fluconazol, un fármaco comúnmente utilizado para tratar infecciones fúngicas en humanos). El solicitante de registro canceló voluntariamente los usos de triadimefón en 2008.

Toxicología

Los fungicidas de triazol (**triadimefón, miclobutanil, propiconazol y flutriafol**) exhiben una toxicidad oral aguda moderada en animales de laboratorio, pero la toxicidad dérmica es baja. Todos ellos, excepto el triadimefón, provocan hipertrofia de hepatocitos en ratones.³⁰ La exposición de los ojos puede causar irritación. El triadimefón se absorbe a través de la piel.

Los datos en animales sugieren que los fungicidas de triazol tienen algunos efectos sobre el sistema nervioso central. Un estudio en ratas demostró que el flutriafol induce la liberación de dopamina. Si bien no se considera que este efecto produzca toxicidad aguda, existe preocupación por los efectos crónicos.³¹ El triadimefón bloquea la recaptación de dopamina y ha demostrado hiperactividad en ratones y ratas.^{32, 33} Se espera que los hallazgos en humanos sean similares, aunque no se ha informado de ninguna investigación al respecto en la literatura.

Confirmación de la intoxicación

No hay pruebas disponibles para estos fungicidas o sus productos de degradación en los fluidos corporales.

Tratamiento de la toxicosis por triazol

Consulte el tratamiento para bencenos sustituidos en la página 145.

COMPUESTOS DE COBRE

Los compuestos de cobre orgánicos e inorgánicos insolubles se formulan como polvos en suspensión y polvos humectables. Las sales de cobre orgánicas e inorgánicas solubles se preparan en forma de soluciones acuosas. Algunos compuestos organometálicos son solubles en aceites minerales.

Se encuentran disponibles una gran cantidad de fungicidas comerciales que contienen cobre. Algunos son mezclas de compuestos de cobre. Otros incluyen cal, otros metales y otros fungicidas. Las composiciones de productos específicos generalmente se encuentran disponibles mediante los fabricantes o los centros de control de intoxicaciones.

Los compuestos de cobre y arsénico como el verde de París aún pueden usarse en la agricultura en algunos países, pero su uso se ha suspendido en Estados Unidos. La toxicidad de estos compuestos se debe principalmente al contenido de arsénico (consulte el **Capítulo 15, Arsenicales**). Otro compuesto de cobre y arsénico, el arseniato de cobre y cromo, se utilizaba antiguamente como conservante de la madera. Ese uso se suspendió en 2003 en la madera que se utilizaba en el hogar o en los parques infantiles.³⁴

Toxicología

El polvo y las preparaciones en polvo de **compuestos de cobre** son irritantes para la piel, las vías respiratorias y especialmente los ojos. Las sales de cobre solubles (como el sulfato y el acetato) son corrosivas para las membranas mucosas y la córnea. La solubilidad y absorción limitadas probablemente explican la toxicidad sistémica por lo general baja de la mayoría de los compuestos. Los compuestos orgánicos de cobre más absorbibles exhiben la mayor toxicidad sistémica en animales de laboratorio.

La mayor parte de lo que se sabe sobre la toxicidad de los compuestos de cobre en los mamíferos proviene de la toxicología veterinaria (el ganado parece especialmente vulnerable) y de intoxicaciones en el hombre debido a la ingestión deliberada de sulfato de cobre o al consumo de agua o alimentos contenidos en recipientes de cobre. El mecanismo de toxicidad no está claro, aunque el cobre parece liberar un exceso de ion cúprico.³⁵ Esto afecta a enzimas como la G6PD y la glutatión reductasa, que pueden dañar la membrana de los eritrocitos y producir hemólisis.^{36, 37} Otros sistemas enzimáticos también pueden verse afectados, incluido el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH). Los primeros signos y síntomas de intoxicación por cobre incluyen sabor metálico, náuseas, vómitos y dolor epigástrico. En intoxicaciones más graves, la irritación digestiva empeora con hematemesis y deposiciones melanóticas. Son frecuentes la ictericia y la hepatomegalia.^{38, 39} Como se mencionó anteriormente, puede ocurrir hemólisis, lo que provoca colapso circulatorio y choque, y puede ser prolongada, particularmente en pacientes con una afección existente como la deficiencia de G6PD. En estos casos, se ha informado metahemoglobinemia, generalmente relacionada con el sulfato de cobre.^{35, 38, 40, 41} También puede ocurrir insuficiencia renal aguda con oliguria. La causa principal de muerte durante las primeras etapas del transcurso de las manifestaciones es el choque, mientras que la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática contribuyen a las muertes que ocurren más de 24 horas después de la intoxicación.⁴² Un informe de caso de China describe a un hombre adulto que desarrolló hemólisis grave y metahemoglobinemia después de la ingestión de 8-hidroxiquinolato de cobre.³⁵

Confirmación de la intoxicación

Se pueden medir los niveles de cobre en sangre total y en suero, con un nivel promedio informado de glóbulos rojos en adultos normales de 89 µg/dl y un nivel sérico promedio de 114 µg/dl.⁴³ La mayoría de los casos notificados de intoxicación aguda por cobre se producen en niveles superiores a 200 µg/dl, y algunos hasta 1650 µg/dl.^{15, 35, 41}

Tratamiento de la toxicosis por cobre

El tratamiento de las intoxicaciones por ingestión de fungicidas que contienen cobre depende de la naturaleza química del compuesto: las sales fuertemente ionizadas presentan el mayor peligro; los óxidos, hidróxidos, oxiclورو y oxisulfato tienen menos probabilidades de causar intoxicación sistémica grave.

Descontamine la piel con agua y jabón. Enjuague los ojos para eliminar los polvos o soluciones irritantes utilizando agua limpia o solución salina. Si persiste la irritación ocular o dérmica, se debe obtener tratamiento médico. La irritación de los ojos puede ser grave.

Dé a beber agua o leche lo antes posible para diluir el tóxico y mitigar la acción corrosiva en la boca, el esófago y el intestino. No sea demasiado agresivo con la dilución para evitar inducir accidentalmente el vómito.⁴⁴ No hay una cantidad específica que deba administrarse, aunque el consenso del consejo editorial de Poisonsindex es no más de 4 oz en niños y 8 oz en adultos.^{42, 44}

No induzca la emesis porque la naturaleza corrosiva de algunas sales de cobre puede causar más daño al esófago, aunque el vómito suele ser espontáneo en la ingestión aguda de cobre. La descontaminación digestiva adicional debe determinarse caso por caso, como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**, entendiendo que el lavado gástrico puede causar daños mayores.⁴² No se ha estudiado extensamente la efectividad de la absorción del carbón en la intoxicación con metales.

PRECAUCIÓN: *Si la acción corrosiva ha sido grave, puede ser mejor evitar la intubación gástrica, ya que esto puede suponer un riesgo grave de perforación esofágica. Puede ser prudente considerar la remisión a un gastroenterólogo para la realización de una endoscopia, dada la naturaleza cáustica de la ingestión.*

Compuestos de cobre

PRODUCTOS COMERCIALES

acetato de cobre
carbonato de cobre y amonio
carbonato básico de cobre
acetato de cobre y cromo (CCA)
hidróxido de cobre
polvo de cobre y cal
oxiclورو de cobre
sulfuro de cobre y potasio
silicato de cobre
sulfato de cobre
sulfato de cobre tribásico (mezcla de Burdeos)
óxido cúprico
óxido cuproso

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de la piel, los ojos y las vías respiratorias

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Agua o leche para dilución digestiva

Líquidos intravenosos con glucosa y electrolitos en caso de intoxicación sistémica

Azul de metileno para la metahemoglobinemia grave

Considere el tratamiento con BAL.

CONTRAINDICADO

Emesis inducida, intubación

Organomercurio**PRODUCTOS
COMERCIALES****Compuestos de
metilmercurio**

hidróxido de metilmercurio

acetato

propionato

pentaclorofenato

quinolinolato

**Compuestos de
metoxietilmercurio**acetato de
metoxietilmercurio (MEMA,
Panogen, Panogen M)cloruro de metoxietilmercurio
(MEMC, Emisan 6, Ceresan)**Acetato fenilmercúrico**Agrosan, Shimmer-ex, Tag
HL 331, UnisanSetrete (Gallotox, PMAA) es
acetato de fenilmercurio y
amonio.

Si aparecen indicios de enfermedad sistémica, administre líquidos intravenosos que contengan glucosa y electrolitos. Controle el equilibrio de líquidos y corrija las concentraciones de electrolitos en sangre según sea necesario. Si se desarrolla un choque, administre transfusiones de sangre y aminas vasopresoras según sea necesario.

Controle el plasma para detectar pruebas de hemólisis (hemoglobina libre) y los glóbulos rojos para detectar metahemoglobina. Si la metahemoglobinemia es grave (>30 %) o el paciente está cianótico, administre azul de metileno.

Dosis de azul de metileno

Adultos/niños: 1-2 mg/kg/dosis, administrados lentamente por vía intravenosa durante unos minutos, cada 4 horas según sea necesario.⁴²

En pacientes con metahemoglobinemia grave que no responde al azul de metileno, o en aquellos con deficiencia de G6PD, es posible que se requiera quelación (consulte más adelante) y recambio plasmático.³⁵

Administre morfina si el paciente tiene dolor intenso.

Considere administrar BAL. No se ha establecido el valor de los agentes quelantes en la intoxicación por cobre.^{35,45} Sin embargo, el BAL parece acelerar la excreción de cobre y puede aliviar la enfermedad; la D-penicilamina es el tratamiento para la enfermedad de Wilson por toxicidad crónica con cobre, pero en el contexto de vómitos intensos o cambios en el estado mental debido a una ingestión aguda, el BAL sería una opción inicial más probable.^{40, 42} Para conocer el esquema posológico recomendado para la terapia inicial con BAL y la administración posterior de D-penicilamina, consulte el **Capítulo 15, Arsenicales**.

Aunque la hemodiálisis está indicada para pacientes con insuficiencia renal, el cobre no se elimina eficazmente en el dializado.^{35, 38}

COMPUESTOS ORGANOMERCÚRICOS

Se han formulado compuestos de metilmercurio y metoxietilmercurio, y fungicidas de acetato fenilmercúrico en forma de soluciones acuosas y polvos. Estos se han utilizado principalmente como protectores de semillas y, de modo histórico, se han añadido a la pintura de uso doméstico. El uso de fungicidas de alquimercurio en Estados Unidos está prohibido desde principios de la década de 1990. El acetato fenilmercúrico se dejó de fabricar y de utilizar en Estados Unidos.

Toxicología

Los fungicidas mercuriales (compuestos de **metilmercurio** y **metoxietilmercurio**, y **acetato fenilmercúrico**) se encuentran entre los pesticidas más tóxicos que se han desarrollado en términos de toxicidad tanto aguda como crónica. Se han producido epidemias de enfermedades neurológicas graves, a menudo mortales, cuando residentes indigentes de países menos desarrollados consumieron cereales tratados con metilmercurio destinados a la siembra de cultivos.^{46, 47} También se han producido intoxicaciones por comer carne de animales alimentados con semillas tratadas con mercurio.⁴⁸ La mayor parte de lo que se sabe sobre la intoxicación por fungicidas mercuriales orgánicos proviene de estos sucesos.

Los compuestos orgánicos de mercurio se absorben eficazmente a través del intestino y posiblemente a través de la piel. El mercurio orgánico volátil se absorbe fácilmente a través del epitelio pulmonar. El metilmercurio se concentra selectivamente en los tejidos del sistema nervioso y también en los glóbulos rojos. Es probable que otros compuestos de alquimercurio se distribuyan de manera similar. La excreción se produce casi en su totalidad a través del sistema biliar. La semivida corporal del

CAPÍTULO 16

Fungicidas

Los fungicidas se utilizan ampliamente en la industria, en la agricultura y en el hogar y el jardín para un número de propósitos que incluyen:

1. protección de las semillas durante el almacenamiento, el transporte y la germinación;
2. protección de cultivos maduros, bayas, semilleros, flores y el césped durante el almacenamiento y el transporte;
3. supresión del moho que ataca las superficies pintadas;
4. control del limo en pastas de papel;
5. protección de alfombras y tejidos del hogar.

Aproximadamente 500 millones de libras de fungicidas se aplican anualmente en todo el mundo (consulte el **Capítulo 1, Introducción**).

Los fungicidas varían enormemente en su potencial para causar efectos adversos en los humanos. Históricamente, algunas de las epidemias más trágicas de intoxicación por pesticidas ocurrieron por el consumo erróneo de semillas de granos tratadas con mercurio orgánico o hexaclorobenceno. Sin embargo, es poco probable que la mayoría de los fungicidas actualmente en uso y registrados para su uso en Estados Unidos causen intoxicaciones sistémicas agudas frecuentes o graves por varias razones: (1) muchos tienen una baja toxicidad inherente en los mamíferos y se absorben de manera ineficiente; (2) muchos se formulan como suspensiones de polvos o gránulos humectables, de los cuales es poco probable una absorción rápida y eficiente; y (3) los métodos de aplicación son tales que relativamente pocas personas quedan expuestas de manera intensa. Además de las intoxicaciones sistémicas, los fungicidas como clase también causan lesiones irritantes en la piel y en las membranas mucosas, así como cierta sensibilización dérmica.

El siguiente análisis considera los efectos adversos reconocidos de los fungicidas ampliamente utilizados. En el caso de aquellos agentes que han causado intoxicaciones sistémicas, se brindan algunas recomendaciones para el tratamiento de intoxicaciones y lesiones. Para aquellos fungicidas que no hayan causado intoxicaciones sistémicas conocidas en el pasado, solo pueden ofrecerse pautas generales.

El análisis sobre los efectos adversos relacionados con los fungicidas se realiza en el siguiente orden:

Bencenos sustituidos

Estrobilurinas

Tiocarbamatos

Étileno-bis-ditiocarbamatos

Tioftalimidas

Triazoles

Compuestos de cobre

Compuestos organomercúricos

Compuestos organoestánicos

Compuestos de cadmio

***Fungicidas orgánicos
varios***

ASPECTOS DESTACADOS

Numerosos fungicidas en uso con diferentes niveles de toxicidad

La mayoría tiene una baja probabilidad de causar intoxicaciones sistémicas, excepto los siguientes:

- Compuestos organomercúricos
- Triazoles
- Algunos compuestos de cobre
- Excepciones de EBDC aislados

*Bencenos sustituidos***PRODUCTOS****COMERCIALES**

cloroneb (Terraneb SP)

clorotalonil (Bravo, Clorto Caffaro, Clortosip, Daconil 2787, Exotherm Termil, Tuffcide, otros)

diclorán (DCNA, Allisan, Clortran)

hexaclorobenceno (HCB, Anticarie, Ceku C.B., No Bunt)

PCNB, también conocido como "pentacloronitrobenceno" (PCNB, quintoceno, Avicol, Earthcide, Folosan, Kobu, Kobutol, Pentagen, Tri-PCNB, Terraclor y otros)

ASPECTOS DESTACADOS

No se han informado casos de intoxicación sistémica humana en la literatura médica por cloroneb, clorotalonil, diclorán o PCNB.

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

En los casos en que se hayan ingerido grandes cantidades de HCB, considere la descontaminación digestiva.

BENCENOS SUSTITUIDOS**Toxicología**

El **cloroneb** se suministra en forma de polvo humectable para el tratamiento de suelos y semillas. Este agente presenta una toxicidad oral muy baja en mamíferos.¹ Puede resultar moderadamente irritante para la piel y las membranas mucosas. El metabolito diclorometoxifenol se excreta por la orina. No se han informado casos de intoxicación sistémica en humanos.

El **clorotalonil** está disponible como polvo humectable, gránulos disolventes en agua y polvos fluidos. El clorotalonil ha causado irritación de la piel y de las membranas mucosas de los ojos y de las vías respiratorias por contacto. Se han notificado casos de dermatitis alérgica de contacto.^{2,3,4,5} Existe un informe de reacción anafiláctica inmediata al contacto con la piel.⁶ El clorotalonil se absorbe de manera deficiente a través de la piel y del revestimiento digestivo. En un hombre que padecía dermatitis atópica y rinitis alérgica, se informó que la exposición ocupacional al clorotalonil indujo síntomas de asma, que se resolvieron después del cese de la exposición.⁷ No se han informado casos de intoxicación sistémica en humanos en la literatura médica publicada.

El **diclorán**, también conocido como "DCNA", está formulado como polvo humectable, polvo, líquido y polvo fluido. Este fungicida de amplio espectro se utilizó ampliamente para proteger productos perecederos. Los trabajadores ocupacionalmente expuestos lo absorben a través de la piel, pero se elimina rápidamente, al menos en parte, en la orina. Los productos de biotransformación incluyen dicloroaminofenol, que es un desacoplador de la fosforilación oxidativa (mejora la producción de calor). Según la decisión de elegibilidad para el registro (RED) de la EPA, existe una baja toxicidad oral para los mamíferos (la LD₅₀ en ratas es de 3400 mg/kg). No se han informado casos de intoxicación sistémica humana en la literatura médica.

El **hexaclorobenceno (HCB)** se formula principalmente en forma de polvo y suspensiones en polvo. Todos los registros en Estados Unidos han sido cancelados. Se diferencia química y toxicológicamente del hexaclorociclohexano, cuyo isómero gamma también se conoce como "lindano", que todavía se utiliza en cantidades limitadas como insecticida y como agente farmacéutico para el tratamiento de los piojos y de la sarna (consulte el **Capítulo 7, Organoclorados**).

Aunque este fungicida protector de semillas tiene solo efectos irritantes leves y una toxicidad relativamente baja en dosis individuales, la ingestión prolongada de granos tratados con HCB por parte de agricultores turcos a fines de la década de 1950 causó miles de casos de porfiria tóxica parecida a la porfiria cutánea tardía.⁸ Esta afección se debió a una síntesis deficiente de la hemoglobina, lo que daba lugar a productos finales tóxicos (porfirinas) en los tejidos del cuerpo. La enfermedad se caracterizaba por excreción de orina teñida de rojo (que contenía porfirina), lesiones ampollas en la piel expuesta al sol, cicatrices y atrofia de la piel con crecimiento excesivo de cabello, agrandamiento del hígado, pérdida de apetito, enfermedad artrítica y pérdida de masa muscular esquelética. Aunque la mayoría de los adultos finalmente se recuperaron después de dejar de consumir el grano tratado con HCB, algunos bebés amamantados por madres afectadas murieron.⁸

El hexaclorobenceno se declora y oxida eficazmente en humanos. Los triclorofenoles son los principales productos de excreción urinaria. La eliminación es lo suficientemente rápida, de modo que los trabajadores ocupacionalmente expuestos, por lo general, solo muestran una elevación leve de las concentraciones de HCB en sangre. A veces, el HCB está presente en muestras de sangre de personas "no expuestas ocupacionalmente" hasta concentraciones de unos 5 µg/l. Los residuos en los alimentos son la causa probable. Algunos estudios sugieren que pueden ocurrir efectos neuroconductuales adversos en niños después de la exposición al hexaclorobenceno, y estos se analizan en el **Capítulo 21, Efectos crónicos**.^{9,10}

El **PCNB** (también conocido como "pentacloronitrobenceno") se utiliza para tratar semillas y suelos. Las formulaciones incluyen concentrados emulsionables, polvos humectables y gránulos. El hexaclorobenceno es un contaminante menor del PCNB técnico.

No se han informado intoxicaciones sistémicas en humanos. La excreción en animales de laboratorio es principalmente biliar, con cierta conversión a pentacloroanilina, pentaclorofenol y otros metabolitos en el hígado.^{11,12}

*Bencenos sustituidos***PRODUCTOS****COMERCIALES**

cloroneb (Terraneb SP)

clorotalonil (Bravo, Clorto Caffaro, Clortosip, Daconil 2787, Exotherm Termil, Tuffcide, otros)

diclorán (DCNA, Allisan, Clortran)

hexaclorobenceno (HCB, Anticarie, Ceku C.B., No Bunt)

PCNB, también conocido como "pentacloronitrobenzeno" (PCNB, quintoceno, Avicol, Earthcide, Folosan, Kobu, Kobutol, Pentagen, Tri-PCNB, Terraclor y otros)

ASPECTOS DESTACADOS

No se han informado casos de intoxicación sistémica humana en la literatura médica por cloroneb, clorotalonil, diclorán o PCNB.

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

En los casos en que se hayan ingerido grandes cantidades de HCB, considere la descontaminación digestiva.

BENCENOS SUSTITUIDOS**Toxicología**

El **cloroneb** se suministra en forma de polvo humectable para el tratamiento de suelos y semillas. Este agente presenta una toxicidad oral muy baja en mamíferos.¹ Puede resultar moderadamente irritante para la piel y las membranas mucosas. El metabolito diclorometoxifenol se excreta por la orina. No se han informado casos de intoxicación sistémica en humanos.

El **clorotalonil** está disponible como polvo humectable, gránulos disolventes en agua y polvos fluidos. El clorotalonil ha causado irritación de la piel y de las membranas mucosas de los ojos y de las vías respiratorias por contacto. Se han notificado casos de dermatitis alérgica de contacto.^{2,3,4,5} Existe un informe de reacción anafiláctica inmediata al contacto con la piel.⁶ El clorotalonil se absorbe de manera deficiente a través de la piel y del revestimiento digestivo. En un hombre que padecía dermatitis atópica y rinitis alérgica, se informó que la exposición ocupacional al clorotalonil indujo síntomas de asma, que se resolvieron después del cese de la exposición.⁷ No se han informado casos de intoxicación sistémica en humanos en la literatura médica publicada.

El **diclorán**, también conocido como "DCNA", está formulado como polvo humectable, polvo, líquido y polvo fluido. Este fungicida de amplio espectro se utilizó ampliamente para proteger productos perecederos. Los trabajadores ocupacionalmente expuestos lo absorben a través de la piel, pero se elimina rápidamente, al menos en parte, en la orina. Los productos de biotransformación incluyen dicloroaminofenol, que es un desacoplador de la fosforilación oxidativa (mejora la producción de calor). Según la decisión de elegibilidad para el registro (RED) de la EPA, existe una baja toxicidad oral para los mamíferos (la LD₅₀ en ratas es de 3400 mg/kg). No se han informado casos de intoxicación sistémica humana en la literatura médica.

El **hexaclorobenceno (HCB)** se formula principalmente en forma de polvo y suspensiones en polvo. Todos los registros en Estados Unidos han sido cancelados. Se diferencia química y toxicológicamente del hexaclorociclohexano, cuyo isómero gamma también se conoce como "lindano", que todavía se utiliza en cantidades limitadas como insecticida y como agente farmacéutico para el tratamiento de los piojos y de la sarna (consulte el **Capítulo 7, Organoclorados**).

Aunque este fungicida protector de semillas tiene solo efectos irritantes leves y una toxicidad relativamente baja en dosis individuales, la ingestión prolongada de granos tratados con HCB por parte de agricultores turcos a fines de la década de 1950 causó miles de casos de porfiria tóxica parecida a la porfiria cutánea tardía.⁸ Esta afección se debió a una síntesis deficiente de la hemoglobina, lo que daba lugar a productos finales tóxicos (porfirinas) en los tejidos del cuerpo. La enfermedad se caracterizaba por excreción de orina teñida de rojo (que contenía porfirina), lesiones ampollosas en la piel expuesta al sol, cicatrices y atrofia de la piel con crecimiento excesivo de cabello, agrandamiento del hígado, pérdida de apetito, enfermedad artrítica y pérdida de masa muscular esquelética. Aunque la mayoría de los adultos finalmente se recuperaron después de dejar de consumir el grano tratado con HCB, algunos bebés amamantados por madres afectadas murieron.⁸

El hexaclorobenceno se declora y oxida eficazmente en humanos. Los triclorofenoles son los principales productos de excreción urinaria. La eliminación es lo suficientemente rápida, de modo que los trabajadores ocupacionalmente expuestos, por lo general, solo muestran una elevación leve de las concentraciones de HCB en sangre. A veces, el HCB está presente en muestras de sangre de personas "no expuestas ocupacionalmente" hasta concentraciones de unos 5 µg/l. Los residuos en los alimentos son la causa probable. Algunos estudios sugieren que pueden ocurrir efectos neuroconductuales adversos en niños después de la exposición al hexaclorobenceno, y estos se analizan en el **Capítulo 21, Efectos crónicos**.^{9,10}

El **PCNB** (también conocido como "pentacloronitrobenzeno") se utiliza para tratar semillas y suelos. Las formulaciones incluyen concentrados emulsionables, polvos humectables y gránulos. El hexaclorobenceno es un contaminante menor del PCNB técnico.

No se han informado intoxicaciones sistémicas en humanos. La excreción en animales de laboratorio es principalmente biliar, con cierta conversión a pentacloroanilina, pentaclorofenol y otros metabolitos en el hígado.^{11,12}

Aunque pueda sospecharse un efecto metahemoglobinémico (como en nitrobenzeno), no se ha informado en humanos o en animales, como tampoco se ha informado porfiria tóxica (como en hexaclorobenceno).

Confirmación de la intoxicación

Se han descrito métodos para el análisis de cloroneb, clorotalonil, diclorán, HCB y PCNB por cromatografía, pero no se encuentran ampliamente disponibles. Los metabolitos triclorofenólicos del HCB pueden medirse en la orina.

Aunque las enfermedades hereditarias y una serie de agentes exógenos pueden causar la aparición de porfirinas en la orina, una prueba de porfirinas puede ser útil para el diagnóstico toxicológico si ha habido una exposición conocida al HCB o si un paciente presenta signos que sugieran porfiria cutánea tardía.

Tratamiento de la toxicosis por benceno sustituido

1. Lave la contaminación dérmica con agua y jabón. Elimine la contaminación de los ojos enjuagándolos con abundante agua. Si la irritación persiste, se debe obtener atención médica especializada. Consulte el **Capítulo 3, Principios generales**.
2. Si se ingirió una gran cantidad de HCB en las últimas horas y aún no se han producido vómitos copiosos, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**. Si el contacto con el tóxico ha sido mínimo (p. ej., solo contaminación oral), probablemente sea suficiente enjuagar de inmediato la boca y vigilar al paciente.

Las personas afectadas por porfiria deben evitar la luz solar, que agrava el daño dérmico causado por las porfirinas.

FUNGICIDAS DE ESTROBILURINA

Los compuestos de estrobilurina son una clase relativamente nueva de fungicidas, descubiertos en la década de 1990 e introducidos en el mercado a finales de esta década y a principios de la de 2000. Se utilizan en agricultura para matar numerosos tipos de hongos patógenos, incluidos mildiú, moho y roya.

Toxicología

La actividad fungicida de la **estrobilurina** inhibe la respiración mitocondrial al alterar el complejo citocromo, bloqueando así la transferencia de electrones.¹³ Los compuestos de estrobilurina actúan sobre una amplia gama de plagas fúngicas y ahora se utilizan en una gran variedad de cultivos, sobre todo el maíz, desde 2004.¹⁴

Estos compuestos tienen una toxicidad aguda relativamente baja; la mayoría tiene una LD₅₀ oral informada de más de 5000 mg/kg, excepto la orisastrobina y la metominostrobina, con una LD₅₀ de 356 mg/kg y de 708 mg/kg, respectivamente.^{13, 15} Hay pocos datos disponibles en humanos, aunque los CDC informaron sobre varios incidentes en julio de 2007. Todos los informes estaban basados en la piraclostrobina. Los efectos tóxicos se consideraron mínimos y de corto plazo, y se resolvieron después de que el paciente fue retirado de la exposición. Los síntomas y signos incluyeron irritación de los ojos, irritación de las vías respiratorias superiores, debilidad, mareos, prurito, enrojecimiento de la piel y dolor en el pecho. En un caso, los trabajadores de un campo de maíz adyacente quedaron expuestos y sintieron las gotas después de la fumigación aérea, y los principales síntomas informados en este incidente fueron dolor en las vías respiratorias superiores y dolor en el pecho.¹⁴

Estrobilurina

PRODUCTOS COMERCIALES

azoxistrobina (Abound, Amistar, Azo-shield, Azotech, Azoxy, Banner Heritage, Dynasty, Dyna-shield, Graduate A+, Heritage, Protege, Quadris, Quartet, Quilt, Renown, Soygard, Sporgard, Trio, Uniform)

kresoxim-metilo (Allegro, Cygnus, Sovran)

metominostrobina

orisastrobina

picoxistrobina (ácido bencenoacético, Cygnus, Juwel, Mentor, Ogam, Stroby/Sovran)

piraclostrobina (Bas, Cabrio, Cornet, Headline, Honor, Insignia, Opera, Pageant, Pristine, Stamina)

trifloxistrobina (Absolute, Armada, Chipco, Compass, Distinguish, Dyna-shield, Flint, Four way, Gem, Prosper, RTU-trifloxistrobina-metalaxil, Stratego, Tartan, Three way, Trilex, USF)

ASPECTOS DESTACADOS

Ampliamente utilizada en muchos cultivos

Toxicidad aguda baja

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación ocular y respiratoria

Debilidad, mareos

TRATAMIENTO

Apoyo

Considere la descontaminación de la piel y los ojos.

Tiocarbamato**PRODUCTOS
COMERCIALES**

tiram (Aules, Chipco Thiram 75, Fermide 850, Fernasan, Hexathir, Mercuram, Nomersam, Polyram-Ultra, Pomarsol forte, Spotrete-F, Spotrete WP 75, Tetrapom, Thimer, Thioknock, Thiotex, Thiramad, Thirasan, Thiuramin, Tirampa, TMTD, Trametan, Tripomol, Tuads)

ziram (Cuman, Hexazir, Mezene, Tricarbamix, Triscabol, Vancide MZ-96, Zincmate, Ziram Technical, Ziram F4, Zirberk, Zirex 90, Ziride, Zitox)

ferbam (Carbamate WDG, Ferbam, Ferberk, Hexaferb, Knockmate, Trifungol)

Confirmación de la intoxicación

No hay pruebas disponibles para detectar estos compuestos.

Tratamiento de la toxicosis por estrobilurina

Retire al paciente de la fuente de exposición.

Proporcione tratamiento de apoyo dirigido a los síntomas. Generalmente, no se espera una toxicidad aguda significativa; por lo tanto, la exposición puede ser asintomática, y los síntomas no suelen requerir atención médica.

Considere la descontaminación de la piel como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Enjuague los ojos con agua o solución salina normal. Si la irritación, el enrojecimiento o la hinchazón de los ojos persisten durante más de 15 minutos, se recomienda consultar con un oftalmólogo.

TIOCARBAMATOS

Los tiocarbamatos se formulan normalmente como suspensión en polvo, polvos humectables o suspensiones acuosas. Se utilizan para proteger semillas, semilleros, plantas ornamentales, el césped, vegetales y frutas, incluidas las manzanas. A diferencia de los carbamatos de N-metilo (Capítulo 6), los tiocarbamatos tienen muy poca potencia insecticida. Algunos presentan una actividad anticolinesterasa débil, pero la mayoría no tiene ningún efecto significativo sobre esta enzima. En general, representan una amenaza menor para la salud humana que los carbamatos insecticidas. Los tiocarbamatos fungicidas se analizan en esta sección, mientras que los utilizados como herbicidas se consideran en el **Capítulo 13, Otros herbicidas**.

Metam sodio, tiram, ziram y ferbam son los pesticidas de tiocarbamato. Se analizan individualmente.

Metam sodio

El metam sodio está formulado en soluciones acuosas para su aplicación como biocida del suelo para matar hongos, bacterias, semillas de malezas, nematodos e insectos. Todos los usos en el hogar han sido cancelados en Estados Unidos.

Toxicología

Aunque los estudios de alimentación en animales no indican una alta toxicidad del metam sodio por ingestión, su descomposición en agua produce isotiocianato de metilo, un gas extremadamente irritante para los ojos y para las membranas mucosas respiratorias, incluidas las vías respiratorias inferiores y los pulmones. La inhalación de isotiocianato de metilo puede causar edema pulmonar, que se manifiesta con dificultad respiratoria grave y tos con esputo espumoso y con sangre. Por esta razón, el metam sodio debe usarse únicamente al aire libre y se deben tomar precauciones estrictas para evitar la inhalación del gas desprendido. El metam sodio puede ser muy irritante para la piel.

En teoría, la exposición al metam sodio puede predisponer a la persona a efectos disulfirámicos si se ingiere alcohol después de la exposición. Estos acontecimientos no han sido informados en la literatura médica.

Confirmación de la intoxicación

No existen pruebas para detectar metam sodio o sus productos de degradación en los fluidos corporales.

Tratamiento de la toxicosis por metam sodio

Descontamine la piel y el tubo digestivo, como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Si se produce irritación o edema pulmonar como resultado de la inhalación de isotiocianato de metilo, traslade a la víctima de inmediato a un centro médico. El tratamiento del edema pulmonar debe realizarse como se describe en el **Capítulo 17, Fumigantes**, en la subsección *Tratamiento de la toxicosis por fumigantes* que comienza en la página 166.

El metam sodio no es un inhibidor de la colinesterasa. La atropina no es un antídoto.

Tiram

El polvo de tiram es moderadamente irritante para la piel, los ojos y las membranas mucosas respiratorias de los humanos. Se ha producido dermatitis de contacto en trabajadores ocupacionalmente expuestos. Algunas personas han experimentado sensibilización al tiram.¹⁶ El tiram es un componente común del látex y posiblemente responsable de algunas de las alergias atribuidas al látex.

Toxicología

Las intoxicaciones sistémicas humanas por tiram en sí han sido muy pocas, probablemente debido a la absorción limitada en la mayoría de las circunstancias que involucran exposición humana. Las que se han informado han sido clínicamente similares a las reacciones tóxicas al disulfiram (Antabuse), el análogo étílico del tiram que se ha utilizado ampliamente en la terapia de aversión al alcohol.¹⁶ En animales de laboratorio, el tiram en dosis altas tiene efectos similares a los del disulfiram (hiperactividad, ataxia, pérdida de tono muscular, disnea y convulsiones), pero el tiram parece ser aproximadamente 10 veces más tóxico que el disulfiram.

Ni el tiram ni el disulfiram son inhibidores de la colinesterasa. Ambos, sin embargo, inhiben la enzima acetaldehído deshidrogenasa, que es fundamental para la conversión de acetaldehído en ácido acético. Esta es la base de los efectos disulfirámicos que ocurren cuando una persona consume etanol con una dosis regular de disulfiram. Los efectos incluyen síntomas de náuseas, vómitos, dolor de cabeza punzante, mareos, desmayos, confusión mental, disnea, dolor torácico y abdominal, sudoración profusa, y erupción cutánea. En casos poco comunes, es posible que se hayan producido efectos disulfirámicos después de la ingestión de bebidas que contienen alcohol entre trabajadores previamente expuestos al tiram.

Confirmación de la intoxicación

La excreción urinaria de ácido xanturénico se ha utilizado para controlar a los trabajadores expuestos al tiram, pero la prueba no está ampliamente disponible.

Tratamiento de la toxicosis por tiram

Descontamine la piel y el tubo digestivo como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Infunda líquidos intravenosos apropiados, especialmente si los vómitos y la diarrea son intensos. Controle los electrolitos y la glucosa séricos, y reemplácelos según sea necesario.

Tratamiento de la toxicosis por acetaldehído (efectos disulfirámicos)

Utilice inhalación de oxígeno, posición de Trendelenburg y líquidos intravenosos, que suelen ser eficaces para aliviar las manifestaciones de los efectos disulfirámicos.

Tiocarbamato **ASPECTOS** **DESTACADOS**

Formulado en forma de suspensión en polvo, polvos humectables y suspensiones acuosas

Amenaza menor para la salud humana que los carbamatos insecticidas

SIGNOS Y **SÍNTOMAS**

Irritación de la piel, los ojos y las vías respiratorias

Para la inhalación de metam sodio, dificultad respiratoria, esputo con sangre

Puede provocar efectos de tipo disulfirámicos si se consume alcohol después de la exposición.

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y el tubo digestivo.

Para el metam sodio, trate los efectos pulmonares del mismo modo que para la toxicosis por fumigantes.

Para tiram, ziram y ferbam, administre líquidos por vía intravenosa según sea necesario.

Para los efectos disulfirámicos, oxígeno, líquidos intravenosos y posición de Trendelenburg

CAPÍTULO 16

Fungicidas

Compuestos EBDC

PRODUCTOS COMERCIALES

maneb (Kypman 80, Manex 80, Maneba, Manex, M-Diphar, Sopranebe, Trimangol)

zineb* (Aspor, Dipher, Hexathane, Kypzin, Parzate C, Tritoflorol, Zebtox)

nabam (Chem Bam, DSE, Parzate, Spring Bak)

mancozeb (Manzeb, Dithane, Mancozin, Manzin, Nemispor, Penncozeb, Ziman-Dithane)

* Todos los productos han sido cancelados.

ASPECTOS DESTACADOS

La mayoría de los productos ya no se utilizan.

Toxicidad sistémica baja

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de la piel, los ojos y las vías respiratorias

Posibles síntomas conductuales y neurológicos

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Considere la descontaminación digestiva.

Considere la hemodiálisis en casos de insuficiencia renal.

Aconseje a las personas que hayan absorbido una cantidad significativa de tiocarbamatos que eviten las bebidas alcohólicas durante al menos 3 semanas. La eliminación de los tiocarbamatos es lenta, y sus efectos inhibidores sobre las enzimas son lentamente reversibles.

Ziram y ferbam

El ziram y el ferbam están formulados como polvos fluidos y humectables, y se utilizan ampliamente en árboles frutales y de nueces, manzanas, vegetales y tabaco.

Toxicología

Dado que el **ziram** y el **ferbam** son similares al **tiram**, es razonable suponer que pueden producirse efectos tóxicos similares, incluida la irritación de la piel, las vías respiratorias y los ojos. Sin embargo, no hay informes de intoxicación humana en la literatura médica. Si se absorben en dosis suficientes, estos metalotiocarbamatos pueden, en teoría, predisponer al paciente a efectos disulfirámicos después de la ingestión de alcohol. (Consulte **tiram**). No se han informado este tipo de casos.

Confirmación de la intoxicación

No hay pruebas disponibles para estos fungicidas o sus productos de degradación en los fluidos corporales.

Tratamiento de la toxicosis por ziram y ferbam

Descontamine la piel y el tubo digestivo según sea necesario, como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Utilice el mismo tratamiento que para el **tiram**.

ETILENO-BIS-DITIOCARBAMATOS (COMPUESTOS EBDC)

El **maneb** y el **zineb** están formulados como polvos humectables y fluidos. El **nabam** se presenta en forma de polvo soluble y en solución acuosa. El **mancozeb** es un producto de coordinación de ion zinc y **maneb**. Su formulación es en polvo en suspensión y en polvo fluido humectable y líquido. Aunque algunos productos, incluidos el **maneb** y el **mancozeb**, se utilizaron ampliamente en las décadas de 1990 y 2000, particularmente en entornos agrícolas y en campos de golf, la mayoría de estos productos ya no se utilizan.

Toxicología

El **maneb**, **zineb**, **nabam** y **mancozeb** pueden provocar irritación de la piel, las vías respiratorias y los ojos. Algunos casos de enfermedades crónicas de la piel en trabajadores ocupacionalmente expuestos se han atribuido tanto al **maneb** como al **zineb**, posiblemente por sensibilización.^{17, 18}

Aunque pueden producirse efectos adversos marcados tras la inyección de compuestos de EBDC en animales, la toxicidad sistémica por vía oral y dérmica es generalmente baja. El **nabam** exhibe la mayor toxicidad, probablemente debido a su mayor solubilidad y absorbencia en agua. El **maneb** es moderadamente soluble en agua, pero el **mancozeb** y el **zineb** son esencialmente insolubles en agua. La absorción de estos últimos fungicidas a través de la piel y las membranas mucosas es probablemente muy limitada. El **maneb**, **mancozeb** y **metriam** se metabolizan al producto de degradación etilentiourea, que puede tener propiedades tóxicas propias.¹⁹

Los informes de intoxicaciones sistémicas agudas en humanos han sido poco comunes. Sin embargo, el zineb precipitó un episodio de anemia hemolítica en un trabajador presumiblemente predispuesto debido a múltiples deficiencias de enzimas de glóbulos rojos.²⁰ Se informó toxicidad de maneb en una persona que desarrolló insuficiencia renal aguda y fue tratada con hemodiálisis.²¹ También pueden ocurrir síntomas conductuales y neurológicos después de la intoxicación por maneb. Estos incluyen cambios en el estado mental, pérdida del conocimiento y convulsiones tónico-clónicas. Estos síntomas parecen mejorar con cuidados de apoyo.^{22, 23} También se han informado síntomas similares a la enfermedad de Parkinson en entornos de exposición ocupacional crónica, posiblemente debido al componente de manganeso del maneb.²⁴ Los estudios en animales sugieren que después de una exposición aguda a dosis altas, también pueden ocurrir síntomas crónicos similares a los del Parkinson.¹⁹

Los compuestos EBDC no son inhibidores de colinesterasa ni de acetaldehído deshidrogenasa. No inducen enfermedades colinérgicas ni efectos disulfirámicos.

Confirmación de la intoxicación

No hay pruebas disponibles para estos fungicidas o sus productos de degradación en los fluidos corporales.

Tratamiento de la toxicosis por etileno-bis-ditiocarbamato

Consulte el tratamiento para bencenos sustituidos en la página 145.

Si se produce insuficiencia renal grave, considere la hemodiálisis.

TIOFTALIMIDAS

El captán, captafol y folpet se utilizan ampliamente para proteger semillas, cultivos extensivos y productos almacenados. Están formulados como polvos en suspensión y polvos humectables.

Toxicología

El **captán**, **captafol** y **folpet** son moderadamente irritantes para la piel, los ojos y las vías respiratorias. Puede producirse sensibilización dérmica; el captafol se ha asociado con varios episodios de dermatitis de contacto ocupacional.^{25, 26} Se han informado muy pocas intoxicaciones sistémicas por tioftalimidas en humanos. Se informó que el captafol generó agravamiento del asma después de la exposición ocupacional.²⁷ Un joven de 17 años que ingirió captafol en un intento de suicidio tuvo síntomas que incluían dolor de cabeza, náuseas, debilidad, entumecimiento de las extremidades superiores y dolor subesternal en el pecho, acompañados de una elevación de la creatina quinasa y de la aspartato aminotransferasa, y de ondas T invertidas en el electrocardiograma. Todas las anomalías se resolvieron con cuidados de apoyo durante un período de 72 horas.²⁸

Confirmación de la intoxicación

Después de la exposición oral, el fungicida captán se metaboliza rápidamente en el cuerpo para producir dos metabolitos que pueden medirse en la orina: tetrahidroftalimida (THPI) y ácido tiazolidina-2-tiona-4-carboxílico (TTCA). Ambos se consideran biomarcadores útiles de exposición ocupacional.²⁹

Tratamiento de la toxicosis por tioftalimida

Consulte el tratamiento para bencenos sustituidos en la página 145.

Tioftalimida

PRODUCTOS COMERCIALES

captán (Captanex, Captaf, Merpan, Orthocide, Vondcaptan)

captafol (Crisfolatan, Difolatan, Foltaf, Haipen, Merpafol, Mycodifol, Sanspor)

folpet (Folpan, Phaltan, Thiophal, Fungitrol II)

ASPECTOS DESTACADOS

Polvos en suspensión, polvos humectables

Utilizada en semillas, cultivos extensivos y productos almacenados

Pocos casos de intoxicaciones sistémicas informadas en la literatura médica

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de la piel, los ojos y las vías respiratorias

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Considere la descontaminación digestiva.

Triazol**PRODUCTOS
COMERCIALES**

triadimefón (Bayleton,
Amiral)

miclobutanil

propiconazol (Tilt)

flutriafol

**ASPECTOS
DESTACADOS**

Toxicidad oral aguda
moderada

Posibles efectos crónicos

Toxicidad dérmica baja

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y
ojos

Considere la
descontaminación digestiva.

FUNGICIDAS DE TRIAZOL

Los triazoles se suministran en forma de polvo humectable, concentrado emulsionable, concentrado en suspensión, pasta y polvo fluido seco. La mayoría de los triazoles se utilizan en frutas, cereales, vegetales, el café, plantas ornamentales, la caña de azúcar, piñas y el césped. (Otro compuesto de esta clase es el fluconazol, un fármaco comúnmente utilizado para tratar infecciones fúngicas en humanos). El solicitante de registro canceló voluntariamente los usos de triadimefón en 2008.

Toxicología

Los fungicidas de triazol (**triadimefón, miclobutanil, propiconazol y flutriafol**) exhiben una toxicidad oral aguda moderada en animales de laboratorio, pero la toxicidad dérmica es baja. Todos ellos, excepto el triadimefón, provocan hipertrofia de hepatocitos en ratones.³⁰ La exposición de los ojos puede causar irritación. El triadimefón se absorbe a través de la piel.

Los datos en animales sugieren que los fungicidas de triazol tienen algunos efectos sobre el sistema nervioso central. Un estudio en ratas demostró que el flutriafol induce la liberación de dopamina. Si bien no se considera que este efecto produzca toxicidad aguda, existe preocupación por los efectos crónicos.³¹ El triadimefón bloquea la recaptación de dopamina y ha demostrado hiperactividad en ratones y ratas.^{32, 33} Se espera que los hallazgos en humanos sean similares, aunque no se ha informado de ninguna investigación al respecto en la literatura.

Confirmación de la intoxicación

No hay pruebas disponibles para estos fungicidas o sus productos de degradación en los fluidos corporales.

Tratamiento de la toxicosis por triazol

Consulte el tratamiento para bencenos sustituidos en la página 145.

COMPUESTOS DE COBRE

Los compuestos de cobre orgánicos e inorgánicos insolubles se formulan como polvos en suspensión y polvos humectables. Las sales de cobre orgánicas e inorgánicas solubles se preparan en forma de soluciones acuosas. Algunos compuestos organometálicos son solubles en aceites minerales.

Se encuentran disponibles una gran cantidad de fungicidas comerciales que contienen cobre. Algunos son mezclas de compuestos de cobre. Otros incluyen cal, otros metales y otros fungicidas. Las composiciones de productos específicos generalmente se encuentran disponibles mediante los fabricantes o los centros de control de intoxicaciones.

Los compuestos de cobre y arsénico como el verde de París aún pueden usarse en la agricultura en algunos países, pero su uso se ha suspendido en Estados Unidos. La toxicidad de estos compuestos se debe principalmente al contenido de arsénico (consulte el **Capítulo 15, Arsenicales**). Otro compuesto de cobre y arsénico, el arseniato de cobre y cromo, se utilizaba antiguamente como conservante de la madera. Ese uso se suspendió en 2003 en la madera que se utilizaba en el hogar o en los parques infantiles.³⁴

Toxicología

El polvo y las preparaciones en polvo de **compuestos de cobre** son irritantes para la piel, las vías respiratorias y especialmente los ojos. Las sales de cobre solubles (como el sulfato y el acetato) son corrosivas para las membranas mucosas y la córnea. La solubilidad y absorción limitadas probablemente explican la toxicidad sistémica por lo general baja de la mayoría de los compuestos. Los compuestos orgánicos de cobre más absorbibles exhiben la mayor toxicidad sistémica en animales de laboratorio.

La mayor parte de lo que se sabe sobre la toxicidad de los compuestos de cobre en los mamíferos proviene de la toxicología veterinaria (el ganado parece especialmente vulnerable) y de intoxicaciones en el hombre debido a la ingestión deliberada de sulfato de cobre o al consumo de agua o alimentos contenidos en recipientes de cobre. El mecanismo de toxicidad no está claro, aunque el cobre parece liberar un exceso de ion cúprico.³⁵ Esto afecta a enzimas como la G6PD y la glutatión reductasa, que pueden dañar la membrana de los eritrocitos y producir hemólisis.^{36, 37} Otros sistemas enzimáticos también pueden verse afectados, incluido el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH). Los primeros signos y síntomas de intoxicación por cobre incluyen sabor metálico, náuseas, vómitos y dolor epigástrico. En intoxicaciones más graves, la irritación digestiva empeora con hematemesis y deposiciones melanóticas. Son frecuentes la ictericia y la hepatomegalia.^{38, 39} Como se mencionó anteriormente, puede ocurrir hemólisis, lo que provoca colapso circulatorio y choque, y puede ser prolongada, particularmente en pacientes con una afección existente como la deficiencia de G6PD. En estos casos, se ha informado metahemoglobinemia, generalmente relacionada con el sulfato de cobre.^{35, 38, 40, 41} También puede ocurrir insuficiencia renal aguda con oliguria. La causa principal de muerte durante las primeras etapas del transcurso de las manifestaciones es el choque, mientras que la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática contribuyen a las muertes que ocurren más de 24 horas después de la intoxicación.⁴² Un informe de caso de China describe a un hombre adulto que desarrolló hemólisis grave y metahemoglobinemia después de la ingestión de 8-hidroxiquinolato de cobre.³⁵

Confirmación de la intoxicación

Se pueden medir los niveles de cobre en sangre total y en suero, con un nivel promedio informado de glóbulos rojos en adultos normales de 89 µg/dl y un nivel sérico promedio de 114 µg/dl.⁴³ La mayoría de los casos notificados de intoxicación aguda por cobre se producen en niveles superiores a 200 µg/dl, y algunos hasta 1650 µg/dl.^{15, 35, 41}

Tratamiento de la toxicosis por cobre

El tratamiento de las intoxicaciones por ingestión de fungicidas que contienen cobre depende de la naturaleza química del compuesto: las sales fuertemente ionizadas presentan el mayor peligro; los óxidos, hidróxidos, oxiclورو y oxisulfato tienen menos probabilidades de causar intoxicación sistémica grave.

Descontamine la piel con agua y jabón. Enjuague los ojos para eliminar los polvos o soluciones irritantes utilizando agua limpia o solución salina. Si persiste la irritación ocular o dérmica, se debe obtener tratamiento médico. La irritación de los ojos puede ser grave.

Dé a beber agua o leche lo antes posible para diluir el tóxico y mitigar la acción corrosiva en la boca, el esófago y el intestino. No sea demasiado agresivo con la dilución para evitar inducir accidentalmente el vómito.⁴⁴ No hay una cantidad específica que deba administrarse, aunque el consenso del consejo editorial de Poisonsindex es no más de 4 oz en niños y 8 oz en adultos.^{42, 44}

No induzca la emesis porque la naturaleza corrosiva de algunas sales de cobre puede causar más daño al esófago, aunque el vómito suele ser espontáneo en la ingestión aguda de cobre. La descontaminación digestiva adicional debe determinarse caso por caso, como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**, entendiendo que el lavado gástrico puede causar daños mayores.⁴² No se ha estudiado extensamente la efectividad de la absorción del carbón en la intoxicación con metales.

PRECAUCIÓN: *Si la acción corrosiva ha sido grave, puede ser mejor evitar la intubación gástrica, ya que esto puede suponer un riesgo grave de perforación esofágica. Puede ser prudente considerar la remisión a un gastroenterólogo para la realización de una endoscopia, dada la naturaleza cáustica de la ingestión.*

Compuestos de cobre

PRODUCTOS COMERCIALES

acetato de cobre
carbonato de cobre y amonio
carbonato básico de cobre
acetato de cobre y cromo (CCA)
hidróxido de cobre
polvo de cobre y cal
oxiclورو de cobre
sulfuro de cobre y potasio
silicato de cobre
sulfato de cobre
sulfato de cobre tribásico (mezcla de Burdeos)
óxido cúprico
óxido cuproso

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de la piel, los ojos y las vías respiratorias

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Agua o leche para dilución digestiva

Líquidos intravenosos con glucosa y electrolitos en caso de intoxicación sistémica

Azul de metileno para la metahemoglobinemia grave

Considere el tratamiento con BAL.

CONTRAINDICADO

Emesis inducida, intubación

Organomercurio**PRODUCTOS
COMERCIALES****Compuestos de
metilmercurio**

hidróxido de metilmercurio

acetato

propionato

pentaclorofenato

quinolinolato

**Compuestos de
metoxietilmercurio**acetato de
metoxietilmercurio (MEMA,
Panogen, Panogen M)cloruro de metoxietilmercurio
(MEMC, Emisan 6, Ceresan)**Acetato fenilmercúrico**Agrosan, Shimmer-ex, Tag
HL 331, UnisanSetrete (Gallotox, PMAA) es
acetato de fenilmercurio y
amonio.

Si aparecen indicios de enfermedad sistémica, administre líquidos intravenosos que contengan glucosa y electrolitos. Controle el equilibrio de líquidos y corrija las concentraciones de electrolitos en sangre según sea necesario. Si se desarrolla un choque, administre transfusiones de sangre y aminas vasopresoras según sea necesario.

Controle el plasma para detectar pruebas de hemólisis (hemoglobina libre) y los glóbulos rojos para detectar metahemoglobina. Si la metahemoglobinemia es grave (>30 %) o el paciente está cianótico, administre azul de metileno.

Dosis de azul de metileno

Adultos/niños: 1-2 mg/kg/dosis, administrados lentamente por vía intravenosa durante unos minutos, cada 4 horas según sea necesario.⁴²

En pacientes con metahemoglobinemia grave que no responde al azul de metileno, o en aquellos con deficiencia de G6PD, es posible que se requiera quelación (consulte más adelante) y recambio plasmático.³⁵

Administre morfina si el paciente tiene dolor intenso.

Considere administrar BAL. No se ha establecido el valor de los agentes quelantes en la intoxicación por cobre.^{35, 45} Sin embargo, el BAL parece acelerar la excreción de cobre y puede aliviar la enfermedad; la D-penicilamina es el tratamiento para la enfermedad de Wilson por toxicidad crónica con cobre, pero en el contexto de vómitos intensos o cambios en el estado mental debido a una ingestión aguda, el BAL sería una opción inicial más probable.^{40, 42} Para conocer el esquema posológico recomendado para la terapia inicial con BAL y la administración posterior de D-penicilamina, consulte el **Capítulo 15, Arsenicales**.

Aunque la hemodiálisis está indicada para pacientes con insuficiencia renal, el cobre no se elimina eficazmente en el dializado.^{35, 38}

COMPUESTOS ORGANOMERCÚRICOS

Se han formulado compuestos de metilmercurio y metoxietilmercurio, y fungicidas de acetato fenilmercúrico en forma de soluciones acuosas y polvos. Estos se han utilizado principalmente como protectores de semillas y, de modo histórico, se han añadido a la pintura de uso doméstico. El uso de fungicidas de alquimercurio en Estados Unidos está prohibido desde principios de la década de 1990. El acetato fenilmercúrico se dejó de fabricar y de utilizar en Estados Unidos.

Toxicología

Los fungicidas mercuriales (compuestos de **metilmercurio** y **metoxietilmercurio**, y **acetato fenilmercúrico**) se encuentran entre los pesticidas más tóxicos que se han desarrollado en términos de toxicidad tanto aguda como crónica. Se han producido epidemias de enfermedades neurológicas graves, a menudo mortales, cuando residentes indigentes de países menos desarrollados consumieron cereales tratados con metilmercurio destinados a la siembra de cultivos.^{46, 47} También se han producido intoxicaciones por comer carne de animales alimentados con semillas tratadas con mercurio.⁴⁸ La mayor parte de lo que se sabe sobre la intoxicación por fungicidas mercuriales orgánicos proviene de estos sucesos.

Los compuestos orgánicos de mercurio se absorben eficazmente a través del intestino y posiblemente a través de la piel. El mercurio orgánico volátil se absorbe fácilmente a través del epitelio pulmonar. El metilmercurio se concentra selectivamente en los tejidos del sistema nervioso y también en los glóbulos rojos. Es probable que otros compuestos de alquimercurio se distribuyan de manera similar. La excreción se produce casi en su totalidad a través del sistema biliar. La semivida corporal del

metilmercurio en humanos oscila entre 45 y 56 días.⁴⁹ En los glóbulos rojos, se produce una conversión significativa de mercurio orgánico en mercurio inorgánico.

Los primeros síntomas de intoxicación son sabor metálico en la boca, entumecimiento y hormigueo en los dedos y la cara, temblores, dolor de cabeza, fatiga, labilidad emocional, y dificultad para pensar. Las manifestaciones de intoxicación más grave son falta de coordinación, dificultad para hablar, pérdida del sentido de orientación, pérdida de audición, constricción de los campos visuales, espasticidad o rigidez de los movimientos musculares, y deterioro de la capacidad mental. Muchas intoxicaciones causadas por la ingestión de compuestos orgánicos de mercurio han sido mortales, y un gran porcentaje de sobrevivientes han sufrido daños neurológicos graves y permanentes.^{46, 47, 48}

El acetato fenilmercurio no es tan extremadamente tóxico como los compuestos de alquimercurio y no se absorbe de manera tan eficiente en el intestino como el metilmercurio.⁵⁰ El acetato fenilmercurio se utiliza para prevenir el crecimiento de hongos en la pintura de látex. Se conoció un caso de acrodinia en un niño cuya posible fuente de exposición al mercurio fue la pintura de látex. Los síntomas de la acrodinia incluyen fiebre, eritema y descamación de manos y pies, debilidad muscular, calambres en las piernas, y cambios de personalidad.⁵¹ Los compuestos fenilmercurios están prohibidos en la pintura de látex desde 1990.⁵²

Confirmación de la intoxicación

El contenido de mercurio en la sangre y los tejidos se puede medir mediante espectrometría de absorción atómica. Los niveles en sangre de 5 µg/dl o más se consideran elevados para una exposición aguda.²¹ Se necesitan procedimientos especiales para la extracción y medición de compuestos orgánicos de mercurio específicos.

Tratamiento de la toxicosis por organomercurio

Se deben tomar todas las precauciones posibles para evitar la ingestión de fungicidas orgánicos de mercurio que puedan poner en peligro la vida. Es muy poco lo que se puede hacer para mitigar el daño neurológico causado por los compuestos orgánicos mercuriales.

Los siguientes son los pasos básicos en el tratamiento de la intoxicación por organomercurio:

Descontamine la piel y los ojos, como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Retire inmediatamente del ambiente contaminado a las personas que experimentan síntomas (sabor metálico en la boca) después de la inhalación de compuestos orgánicos volátiles de mercurio (el metilmercurio es el más volátil) y obsérvelas detenidamente para detectar indicios de deterioro neurológico. Se deben tomar todas las precauciones posibles para evitar una mayor exposición a compuestos orgánicos de mercurio.

Considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**.

Administre terapia de quelación. La quelación es una parte esencial del tratamiento de la intoxicación aguda por mercurio. Para conocer las dosis de agentes específicos, consulte el **Capítulo 15, Arsenicales**. El succímero (DMSA) parece ser el agente más eficaz disponible en Estados Unidos. El dimercaprol (BAL) está contraindicado en estas intoxicaciones debido a su potencial para aumentar los niveles cerebrales de mercurio.⁵² El EDTA aparentemente tiene poco valor en las intoxicaciones por mercurio orgánico. La D-penicilamina probablemente sea útil, está disponible en Estados Unidos y ha demostrado ser eficaz para reducir la semivida de residencia del metilmercurio en humanos intoxicados.⁵² Es posible que el DMPS (ácido 2,3-dimercaptopropano-1-sulfonato) y la NAP (n-acetil-D,L-penicilamina) también sean útiles, pero actualmente no están aprobados para su uso en Estados Unidos.

Considere la hemodiálisis extracorpórea y la hemoperfusión, aunque la experiencia hasta la fecha no ha sido alentadora.

Organomercurio

ASPECTOS DESTACADOS

Toxicidad aguda y crónica extremas

Se absorbe eficazmente en el intestino y posiblemente en la piel.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Sabor metálico en la boca

Entumecimiento y hormigueo en los dedos y la cara

Temblor, dolor de cabeza, fatiga

Labilidad emocional, dificultad para pensar

Falta de coordinación, dificultad para hablar, pérdida de audición en casos más graves

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Considere la descontaminación digestiva.

Quelación con DMSA u otro agente apropiado

CONTRAINDICADO

Uso de BAL

Compuestos organoestánicos

PRODUCTOS COMERCIALES

trifenilestaño

hidróxido de fentina (Suzu-H, Super Tin, Tubotin)

cloruro de fentina (Tinmate)

acetato de fentina (Batasan, Brestan, Phenostat-A, fentinoacetato, Suzu, TPTA)

ASPECTOS DESTACADOS

Polvos humectables y fluidos

Irritante para los ojos, la piel y las vías respiratorias

El uso de la mayoría de estos compuestos está suspendido en Estados Unidos.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mareos

A veces, convulsiones y pérdida del conocimiento

Fotofobia, trastornos mentales

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Cuidados de apoyo en la UCI para los efectos en el SNC

Considere la descontaminación digestiva en caso de grandes ingestiones.

COMPUESTOS ORGANOESTÁNNICOS

El trifenilestaño, el hidróxido de fentina, el cloruro de fentina y el acetato de fentina están formulados principalmente en forma de polvos humectables y fluidos como fungicidas, y para el control de plagas en cultivos extensivos y árboles frutales. También se preparó cloruro de fentina como concentrado emulsionable para su uso como molusquicida (Aquatín 20 EC, suspendido en 1995). Las sales de tributilestaño alguna vez se usaron como fungicidas y agentes antiincrustantes en los barcos, pero este uso ha sido prohibido en la mayoría de los países. Estos compuestos son algo más tóxicos por vía oral que el trifenilestaño, pero por lo demás, sus acciones tóxicas probablemente sean similares. El uso de la mayoría de los compuestos organoestánicos se ha suspendido en Estados Unidos.

Toxicología

El **trifenilestaño**, el **hidróxido de fentina**, el **cloruro de fentina** y el **acetato de fentina** son irritantes para los ojos, las vías respiratorias y la piel. Probablemente, se absorban de forma limitada por la piel y el tubo digestivo. Las manifestaciones de toxicidad se deben principalmente a efectos sobre el cerebro: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mareos y, en ocasiones, convulsiones y pérdida del conocimiento. Se producen fotofobia y trastornos mentales. Se han informado casos de dolor epigástrico, incluso en intoxicaciones causadas por inhalación. En algunos casos, se ha producido una elevación del azúcar en sangre, suficiente para causar glucosuria. Los fungicidas de fenilestaño son menos tóxicos que los compuestos de etilo, dimetilo y trimetilestaño que se utilizan en la producción de plásticos. Los signos y síntomas de intoxicación por esos compuestos incluyen desorientación y otros cambios en el estado mental, edema cerebral, daño neurológico, y muerte en personas gravemente intoxicadas.^{34, 53, 54} No se han informado muertes, y se informaron muy pocos casos de intoxicación como resultado de la exposición ocupacional a pesticidas de fenilestaño.

Tratamiento de la toxicosis por organoestaño

Elimine la contaminación de la piel lavándola con agua y jabón. Descontamine los ojos enjuagándolos con agua limpia o solución salina. Si la irritación persiste, se debe obtener tratamiento médico especializado.

Proporcione cuidados de apoyo en una unidad de cuidados intensivos si los efectos neurológicos son evidentes.

Si se han ingerido grandes cantidades de compuesto de fenilestaño en la última hora, tome medidas para descontaminar el tubo digestivo como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Los agentes quelantes como el BAL, la penicilamina u otros no han sido eficaces para reducir las reservas tisulares de compuestos organoestánicos en animales de experimentación.

COMPUESTOS DE CADMIO

El **cloruro de cadmio**, el **sulfato de cadmio** y el **succinato de cadmio** se han utilizado para tratar enfermedades fúngicas que afectan el césped y la corteza de los árboles frutales. Estos compuestos han sido formulados como soluciones y emulsiones. **Miller 531** y **Crag Turf Fungicide 531** son complejos de óxidos de cadmio, calcio, cobre, cromo y zinc. **Kromad** es una mezcla de sebacato de cadmio, cromato de potasio y tiram. **Cad-Trete** es una mezcla de cloruro de cadmio y tiram. Todos los fungicidas derivados del cadmio se encuentran fuera de circulación en Estados Unidos. La exposición al cadmio también puede ocurrir en el entorno laboral debido a otras fuentes y usos del metal tóxico.

Toxicología

Las sales y óxidos de cadmio son muy irritantes para las vías respiratorias y el tubo digestivo. El polvo o los vapores de cadmio inhalados pueden causar toxicidad respiratoria después de un período de latencia de varias horas, incluida una enfermedad leve y autolimitada consistente en fiebre, tos, malestar general, dolor de cabeza y dolor abdominal, similar a la fiebre por vapores metálicos. Una forma más grave de toxicidad incluye la neumonitis química y se asocia con dificultad para respirar, dolor de pecho y, en ocasiones, edema pulmonar hemorrágico mortal.^{55, 56, 57, 58} Los síntomas pueden persistir durante semanas.

La ingestión de cadmio provoca náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y tenesmo. Las dosis inhaladas e ingeridas relativamente pequeñas producen síntomas graves. La absorción prolongada de cadmio ha provocado daño renal (proteinuria y azotemia), anemia, lesiones hepáticas (ictericia) y estructura ósea defectuosa (fracturas patológicas) en personas crónicamente expuestas. La inhalación prolongada de polvo de cadmio ha contribuido a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁵⁹

Confirmación de la intoxicación

El cadmio se puede medir en los fluidos corporales mediante varios métodos, que incluyen la espectroscopia de absorción atómica electrotrémica, la espectrofotometría atómica con horno de grafito y el análisis de extracción potenciométrica.^{60, 61, 62} Se ha informado que las concentraciones de cadmio en sangre tienden a correlacionarse con la exposición aguda y que los niveles en orina tienden a reflejar la carga corporal total. Los niveles en sangre superiores a 5 µg/dl sugieren una exposición excesiva.⁵⁵ La excreción urinaria superior a 100 µg por día sugiere una carga corporal inusualmente alta.

Tratamiento de la intoxicación por cadmio

Descontamine la piel y los ojos como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**.

Para las reacciones graves como edema pulmonar y neumonitis, utilice medidas agresivas en un entorno de cuidados intensivos, incluida la ventilación mecánica con presión telespiratoria positiva, el control de los gases en sangre y la administración de diuréticos, esteroides y antibióticos.^{55, 63} Es posible que se necesite sulfato de codeína para controlar la tos y el dolor de pecho. La irritación respiratoria resultante de la inhalación de pequeñas cantidades de polvo de cadmio puede resolverse espontáneamente y no requerir tratamiento.

Considere descontaminar el tubo digestivo inferior como se describe en el **Capítulo 3** si se sospecha la retención de cierta cantidad de cadmio. La acción irritante de los productos con cadmio ingeridos en el tubo digestivo es tan fuerte que los vómitos y la diarrea espontáneos a menudo eliminan casi todo el cadmio no absorbido del intestino.

Administre líquidos por vía intravenosa para superar la deshidratación causada por los vómitos y la diarrea. Los líquidos también limitan la toxicidad del cadmio que afecta a los riñones y el hígado. Sin embargo, se debe tener mucho cuidado en el control del equilibrio de líquidos y de las concentraciones de electrolitos en sangre para que la deficiencia en la función renal no provoque una sobrecarga de líquidos.

Considere la terapia de quelación con EDTA cálcico-disódico para la intoxicación aguda, en función del cadmio medido en sangre y orina, y del estado de la función renal. Se ha demostrado que la terapia de quelación aumenta la excreción urinaria de cadmio. No se ha establecido su valor terapéutico en la intoxicación por cadmio, y el uso del agente conlleva el riesgo de que una transferencia excesivamente rápida de cadmio al riñón pueda provocar insuficiencia renal. Controle cuidadosamente las proteínas en orina, el nitrógeno ureico en sangre y la creatinina durante el tratamiento.

Compuestos de cadmio

PRODUCTOS COMERCIALES

cloruro de cadmio (Caddy)

sulfato de cadmio (genérico, solución al 14 %)

succinato de cadmio (Cadminate)

Miller 531 y Crag Turf Fungicide 531 (genérico) son complejos de óxidos de cadmio, calcio, cobre, cromo y zinc.

Kromad es una mezcla de sebacato de cadmio, cromato de potasio y tiram.

Cad-Trete es una mezcla de cloruro de cadmio y tiram.

ASPECTOS DESTACADOS

Uso suspendido en Estados Unidos

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Inhalación: fiebre, tos, malestar general, dolor de cabeza, dolor abdominal

Ingestión: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, tenesmo

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Considere la descontaminación del tubo digestivo inferior en caso de retención.

Medidas agresivas en la UCI para reacciones graves

Líquidos intravenosos para la deshidratación

*Fungicidas orgánicos
varios*

**PRODUCTOS
COMERCIALES**

anilazina (Dyrene)

benomilo (Benlate, Tersan
1991, Benex)

cicloheximida (naramicin)

dodina (Carpene, Curitan,
Melprex, Venturol)

iprodiona (Rovral, glicofeno)

metalaxil (Ridomil, Subdue)

etridiazol (Terrazole, Aaterra,
Ethazol, Koban, Pansoil,
Truban)

tiabendazol (Apl-Luster,
Arbotect, Mertect, Tecto,
Thibenzole)

triforina (Funginex, Saprol,
Denarin)

Dosis de EDTA cálcico-disódico

- **75 mg/kg/día en 3-6 dosis divididas durante 5 días.
La dosis total para el ciclo de 5 días no debe exceder los
500 mg/kg.⁶⁵**

También se ha utilizado succímero (DMSA) en esta intoxicación, pero no se ha demostrado que sea eficaz.

- Debido al riesgo de lesión renal por el cadmio movilizado, no utilice dimercaprol (BAL) para el tratamiento de la intoxicación por cadmio.
- Controle las proteínas y células urinarias con regularidad, y mida las enzimas hepato celulares y la creatinina para detectar indicios de lesión en estos sistemas de órganos.

FUNGICIDAS ORGÁNICOS VARIOS

Algunos fungicidas orgánicos modernos son muy utilizados. Los informes de efectos adversos en humanos son pocos. A continuación, se presentan algunas de las propiedades conocidas de estos agentes.

La **anilazina** se suministra en forma de polvos humectables y fluidos. Se utiliza en vegetales, cereales, el café, plantas ornamentales y el césped. No existe ningún producto registrado actualmente en Estados Unidos. Este producto ha causado irritación de la piel en trabajadores expuestos. La toxicidad oral y dérmica aguda en animales de laboratorio es baja. No se han informado intoxicaciones sistémicas en humanos en la literatura médica publicada.

El **benomilo** es un fungistato orgánico sintético que tiene un efecto tóxico agudo escaso o inexistente en los mamíferos. No existe ningún producto activo en Estados Unidos. No se han informado intoxicaciones sistémicas en humanos en la literatura publicada. Aunque la molécula contiene un grupo carbamato, el benomilo no es un inhibidor de la colinesterasa. Se absorbe a través de la piel con dificultad, y lo que se absorbe se metaboliza y excreta rápidamente.

Se han producido lesiones en la piel de personas expuestas, y ocurrieron casos de sensibilización dérmica entre trabajadores agrícolas expuestos a residuos de follaje.^{3, 66}

La **cicloheximida** se formula como polvos humectables, a veces combinados con otros fungicidas. No existe ningún producto registrado en Estados Unidos. La cicloheximida es un producto del cultivo de hongos, eficaz contra las enfermedades fúngicas de plantas ornamentales y del césped. Es selectivamente tóxica para las ratas y mucho menos tóxica para perros y monos. No se han informado intoxicaciones en humanos. Los animales que reciben dosis tóxicas presentan salivación, diarrea con sangre, temblores y excitación, lo que provoca coma y muerte por colapso cardiovascular. La hidrocortisona aumenta la tasa de supervivencia en ratas envenenadas deliberadamente. La atropina, la epinefrina, la metoxifenamina y el hexametonio aliviaron los síntomas de la intoxicación, pero no mejoraron la supervivencia.⁶⁷

La **dodina** se formula como polvo humectable. Se aplica comúnmente a bayas, nueces, melocotones, manzanas, peras y árboles afectados por el tizón de las hojas. La dodina es un tensioactivo catiónico con actividad antifúngica. Se absorbe a través de la piel. En estudios con animales, causa irritación grave en los ojos y en la piel. La toxicidad oral y dérmica aguda en animales de laboratorio es moderada. No se han informado intoxicaciones en humanos en la literatura médica publicada. En función de estudios realizados en animales, la ingestión probablemente causa náuseas, vómitos y diarrea.⁶⁸

La **iprodiona** se suministra en forma de polvo humectable y otras formulaciones. Se utiliza en bayas, uvas, frutas, vegetales, el césped y plantas ornamentales. También se utiliza para el tratamiento de semillas. La iprodiona presenta una toxicidad oral y dérmica aguda baja en animales de laboratorio.⁶⁹ No se han informado intoxicaciones en humanos en la literatura médica publicada.

El **metalaxil** se suministra en forma de concentrados emulsionables y fluidos. Es un fungicida sistémico utilizado para controlar enfermedades fúngicas transmitidas por el suelo en árboles frutales, el algodón, el lúpulo, la soja, el maní, plantas ornamentales y el césped. También se utiliza para el tratamiento de semillas. Presenta baja toxicidad oral y dérmica aguda en animales de laboratorio.⁷⁰ No se han informado intoxicaciones en humanos en la literatura médica publicada.

El **etridiazol** se suministra en forma de polvo humectable y gránulos para su aplicación al suelo como fungicida e inhibidor de la nitrificación. No existe ningún producto registrado en Estados Unidos. En la literatura publicada, no se han informado intoxicaciones en humanos.

El **tiabendazol** se utiliza ampliamente como fungicida agrícola, pero la mayor parte de la experiencia con su toxicología en humanos proviene del uso medicinal contra parásitos intestinales. Las dosis orales administradas con este fin son mucho mayores que las que probablemente se absorben en el curso de la exposición ocupacional. El tiabendazol se metaboliza y excreta rápidamente en la orina, principalmente como un hidroximetabolito conjugado. Los síntomas y signos que a veces siguen a la ingestión son mareos, náuseas, vómitos, diarrea, malestar epigástrico, letargo, dolor de cabeza y acúfenos.⁷¹ Las pruebas de enzimas sanguíneas pueden indicar lesiones hepáticas. Las personas con enfermedades hepáticas y renales pueden ser inusualmente vulnerables a los efectos tóxicos. En la literatura publicada, no se han informado efectos adversos en humanos por el uso de tiabendazol como fungicida.

La **triforina** se suministra como concentrado emulsionable y polvo humectable. Se utiliza en bayas, frutas, vegetales y plantas ornamentales. Los mamíferos la excretan en forma rápida principalmente como metabolito urinario. Presenta baja toxicidad oral y dérmica aguda en animales de laboratorio.⁷² No se han informado intoxicaciones en humanos en la literatura publicada.

Confirmación de la intoxicación

Por lo general, no se dispone de pruebas de laboratorio para estos fungicidas orgánicos o sus metabolitos en los fluidos corporales.

Tratamiento de la toxicosis por fungicidas orgánicos

Consulte el tratamiento para bencenos sustituidos en la página 145.

Referencias

1. United States Environmental Protection Agency. *Reregistration Eligibility Decision (RED) for Chloroneb*. Sep 2005. EPA 738-R-04-012.
2. Lensen G, Jungbauer F, Goncalo M, Coenraads PJ. Airborne irritant contact dermatitis and conjunctivitis after occupational exposure to chlorothalonil in textiles. *Contact Dermatitis*. Sep 2007;57(3):181-186.
3. Penagos H, Ruepert C, Partanen T, Wesseling C. Pesticide patch test series for the assessment of allergic contact dermatitis among banana plantation workers in panama. *Dermatitis*. Sep 2004;15(3):137-145.
4. Penagos HG. Contact dermatitis caused by pesticides among banana plantation workers in Panama. *Int J Occup Environ Health*. Jan-Mar 2002;8(1):14-18.
5. Bruynzeel DP, van Ketel WG. Contact dermatitis due to chlorothalonil in floriculture. *Contact Dermatitis*. Jan 1986;14(1):67-68.
6. Dannaker CJ, Maibach HI, O'Malley M. Contact urticaria and anaphylaxis to the fungicide chlorothalonil. *Cutis*. Nov 1993;52(5):312-315.
7. Draper A, Cullinan P, Campbell C, Jones M, Newman Taylor A. Occupational asthma from fungicides fluazinam and chlorothalonil. *Occup Environ Med*. Jan 2003;60(1):76-77.

8. Peters HA, Gocmen A, Cripps DJ, Bryan GT, Dogramaci I. Epidemiology of Hexachlorobenzene-Induced Porphyria in Turkey: Clinical and Laboratory Follow-up After 25 Years. *Arch Neurol.* 1992;39(12):744-749.
9. Lilienthal H, Benthe C, Heinzow B, Winneke G. Impairment of schedule-controlled behavior by pre- and postnatal exposure to hexachlorobenzene in rats. *Arch Toxicol.* 1996;70(3-4):174-181.
10. Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Julvez J, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect.* Mar 2007;115(3):447-450.
11. Larsen GL, Huwe JK, Bakke JE. Intermediary metabolism of pentachloronitrobenzene in the control and germ-free rat and rat with cannulated bile ducts. *Xenobiotica.* Oct 1998;28(10):973-984.
12. Renner G. Biotransformation of the fungicides hexachlorobenzene and pentachloronitrobenzene. *Xenobiotica.* Jul 1981;11(7):435-446.
13. Bartlett DW, Clough JM, Godwin JR, Hall AA, Hamer M, Parr-Dobrzanski B. The strobilurin fungicides. *Pest Manag Sci.* Jul 2002;58(7):649-662.
14. Center for Disease Control and Prevention. Acute Pesticide Poisoning Associated with Pyraclostrobin Fungicide—Iowa, 2007 *Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;56(51):1343-1345.
15. van Ravenzwaay B, Akiyama M, Landsiedel R, et al. Toxicological overview of a novel strobilurin fungicide, oryastrobin. *J Pestic Sci.* 2007;32(3):270-277.
16. Dalvi RR. Toxicology of thiram (tetramethylthiuram disulfide): a review. *Vet Hum Toxicol.* Oct 1988;30(5):480-482.
17. Cole DC, Carpio F, Math JJ, Leon N. Dermatitis in Ecuadorean farmworkers. *Contact Dermatitis.* Jul 1997;37(1):1-8.
18. Nater JP, Terpstra H, Bleumink E. Allergic contact sensitization to the fungicide Maneb. *Contact Dermatitis.* Jan 1979;5(1):24-26.
19. Domico LM, Zeevalk GD, Bernard LP, Cooper KR. Acute neurotoxic effects of mancozeb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *Neurotoxicology.* Sep 2006;27(5):816-825.
20. Pinkhas J, Djaldetii M, Joshua H, Resnick C, de Vries A. Sulfhemoglobinemia and Acute Hemolytic Anemia with Heinz Bodies Following Contact with a Fungicide—Zinc Ethylene Bisdithiocarbamate—in a Subject with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Hypocatalasemia. *Blood.* 1963;21(4):484-494.
21. Koizumi A, Shiojima S, Omiya M, Nakano S, Sato N, Ikeda M. Acute renal failure and maneb (manganous ethylenebis [dithiocarbamate]) exposure. *JAMA.* Dec 7 1979;242(23):2583-2585.
22. Israeli R, Sculsky M, Tiberin P. Acute intoxication due to exposure to maneb and zineb. A case with behavioral and central nervous system changes. *Scand J Work Environ Health.* Feb 1983;9(1):47-51.
23. de Tollenaer SM, Buysse C, van den Anker JN, Touw DJ, de Hoog M. Life threatening central nervous system manifestations and hypothermia due to maneb intoxication in a child: a case report. *Ther Drug Monit.* Dec 2006;28(6):813-815.
24. Ferraz HB, Bertolucci PH, Pereira JS, Lima JG, Andrade LA. Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication. *Neurology.* Apr 1988;38(4):550-553.
25. Peluso AM, Tardio M, Adamo F, Ventura N. Multiple sensitization due to bis-dithiocarbamate and thiophthalimide pesticides. *Contact Dermatitis.* Nov 1991;25(5):327.
26. Vilaplana J, Romaguera C. Captan, a rare contact sensitizer in hairdressing. *Contact Dermatitis.* Aug 1993;29(2):107.
27. Royce S, Wald P, Sheppard D, Balmes J. Occupational asthma in a pesticides manufacturing worker. *Chest.* Jan 1993;103(1):295-296.

28. Chodorowski Z, Anand JS. Acute oral suicidal intoxication with Captan--a case report. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(5):603.
29. Krieger RI, Thongsinthusak T. Captan metabolism in humans yields two biomarkers, tetrahydrophthalimide (THPI) and thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid (TTCA) in urine. *Drug Chem Toxicol*. 1993;16(2):207-225.
30. Goetz AK, Bao W, Ren H, et al. Gene expression profiling in the liver of CD-1 mice to characterize the hepatotoxicity of triazole fungicides. *Toxicol Appl Pharmacol*. Sep 15 2006;215(3):274-284.
31. Santana MB, Rodrigues KJ, Duran R, et al. Evaluation of the effects and mechanisms of action of flutriafol, a triazole fungicide, on striatal dopamine release by using *in vivo* microdialysis in freely moving rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. Jul 2009;72(5):1565-1571.
32. Crofton KM, Boncek VM, Reiter LW. Hyperactivity induced by triadimefon, a triazole fungicide. *Fundam Appl Toxicol*. Apr 1988;10(3):459-465.
33. Reeves R, Thiruchelvam M, Richfield EK, Cory-Slechta DA. The effect of developmental exposure to the fungicide triadimefon on behavioral sensitization to triadimefon during adulthood. *Toxicol Appl Pharmacol*. Oct 1 2004;200(1):54-63.
34. United States Environmental Protection Agency. Chromated copper arsenate. 2008. <http://www.epa.gov/opad001/reregistration/cca/>. Accessed December 18, 2012.
35. Yang CC, Wu ML, Deng JF. Prolonged hemolysis and methemoglobinemia following organic copper fungicide ingestion. *Vet Hum Toxicol*. Dec 2004;46(6):321-323.
36. Barceloux DG. Copper. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(2):217-230.
37. Klein WJ, Jr., Metz EN, Price AR. Acute copper intoxication. A hazard of hemodialysis. *Arch Intern Med*. Apr 1972;129(4):578-582.
38. Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Spectrum of poisoning requiring haemodialysis in a tertiary care hospital in India. *Int J Artif Organs*. Jan 1993;16(1):20-22.
39. Lamont DL, Duflou JA. Copper sulfate. Not a harmless chemical. *Am J Forensic Med Pathol*. Sep 1988;9(3):226-227.
40. Chugh KS, Singhal PC, Sharma BK. Letter: Methemoglobinemia in acute copper sulfate poisoning. *Ann Intern Med*. Feb 1975;82(2):226-227.
41. Jantsch W, Kulig K, Rumack BH. Massive copper sulfate ingestion resulting in hepatotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1984;22(6):585-588.
42. Micromedex Poisondex. Copper poisoning. Englewood: Thomson Reuters; 1998.
43. Cartwright GE, Wintrobe MM. Copper Metabolism in Normal Subjects. *Am J Clin Nutr*. Apr 1964;14:224-232.
44. Friedman EM, Lovejoy FH, Jr. The emergency management of caustic ingestions. *Emerg Med Clin North Am*. Feb 1984;2(1):77-86.
45. Hantson P, Lievens M, Mahieu P. Accidental ingestion of a zinc and copper sulfate preparation. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(6):725-730.
46. Bakir F, Rustam H, Tikriti S, Al-Damluji SF, Shihristani H. Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad Med J*. Jan 1980;56(651):1-10.
47. Grandjean P, Weihe P, Nielsen JB. Methylmercury: significance of intrauterine and postnatal exposures. *Clin Chem*. Jul 1994;40(7 Pt 2):1395-1400.
48. Snyder RD. Congenital mercury poisoning. *N Engl J Med*. May 6 1971;284(18):1014-1016.
49. Smith JC, Farris FF. Methyl mercury pharmacokinetics in man: a reevaluation. *Toxicol Appl Pharmacol*. Apr 1996;137(2):245-252.
50. Mercury toxicity. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. *Am Fam Physician*. Dec 1992;46(6):1731-1741.
51. Agocs MM, Etzel RA, Parrish RG, et al. Mercury exposure from interior latex paint. *N Engl J Med*. Oct 18 1990;323(16):1096-1101.

52. Clarkson TW. Mercury--an element of mystery. *N Engl J Med*. Oct 18 1990;323(16):1137-1139.
53. Yoo CI, Kim Y, Jeong KS, et al. A case of acute organotin poisoning. *J Occup Health*. Jul 2007;49(4):305-310.
54. Colosio C, Tomasini M, Cairoli S, et al. Occupational triphenyltin acetate poisoning: a case report. *Br J Ind Med*. Feb 1991;48(2):136-139.
55. Ando Y, Shibata E, Tsuchiyama F, Sakai S. Elevated urinary cadmium concentrations in a patient with acute cadmium pneumonitis. *Scand J Work Environ Health*. Apr 1996;22(2):150-153.
56. Barnhart S, Rosenstock L. Cadmium chemical pneumonitis. *Chest*. Nov 1984;86(5):789-791.
57. Okuda B, Iwamoto Y, Tachibana H, Sugita M. Parkinsonism after acute cadmium poisoning. *Clin Neurol Neurosurg*. Dec 1997;99(4):263-265.
58. Panchal L, Vaideeswar P. Acute lung injury due to cadmium inhalation--a case report. *Indian J Pathol Microbiol*. Apr 2006;49(2):265-266.
59. Hendrick DJ. Occupational and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. Sep 1996;51(9):947-955.
60. Christoffersson JO, Welinder H, Spang G, Mattsson S, Skerfving S. Cadmium concentration in the kidney cortex of occupationally exposed workers measured *in vivo* using X-ray fluorescence analysis. *Environ Res*. Apr 1987;42(2):489-499.
61. Mascagni P, Consonni D, Bregante G, Chiappino G, Toffoletto F. Olfactory function in workers exposed to moderate airborne cadmium levels. *Neurotoxicology*. Aug 2003;24(4-5):717-724.
62. Ostapczuk P. Direct determination of cadmium and lead in whole blood by potentiometric stripping analysis. *Clin Chem*. Oct 1992;38(10):1995-2001.
63. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. May 4 2000;342(18):1301-1308.
64. Waters RS, Bryden NA, Patterson KY, Veillon C, Anderson RA. EDTA chelation effects on urinary losses of cadmium, calcium, chromium, cobalt, copper, lead, magnesium, and zinc. *Biol Trace Elem Res*. Dec 2001;83(3):207-221.
65. Klaassen CD. Heavy metals and heavy metal antagonists. In: Gilman AG, Rall TW, Niew AS, et al. eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 3rd ed. New York: Pergamon Press; 1990:1605-1606.
66. van Joost T, Naafs B, van Ketel WG. Sensitization to benomyl and related pesticides. *Contact Dermatitis*. Mar 1983;9(2):153-154.
67. Morgan DP. *Recognition and Management of Pesticide Poisonings*. 4th ed: United States EPA; 1989.
68. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Dodine. United States EPA; 2005. <http://www.epa.gov/oppsrd1/REDs/dodine-red.pdf>. Accessed January 3, 2011.
69. Reregistration Eligibility Decision (RED) Iprodione. United States EPA. 1998. <http://www.epa.gov/oppsrd1/REDs/2335.pdf>. Accessed January 3, 2011.
70. Reregistration Eligibility Decision (RED) Metalaxyl. United States EPA. 1994. <http://www.epa.gov/oppsrd1/REDs/0081.pdf>. Accessed January 3, 2011.
71. Tchao P, Templeton T. Thiabendazole-associated grand mal seizures in a patient with Down syndrome. *J Pediatr*. Feb 1983;102(2):317-318.
72. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Triforine. United States EPA. 2008. http://www.epa.gov/oppsrd1/REDs/triforine_red.pdf. Accessed January 3, 2011.