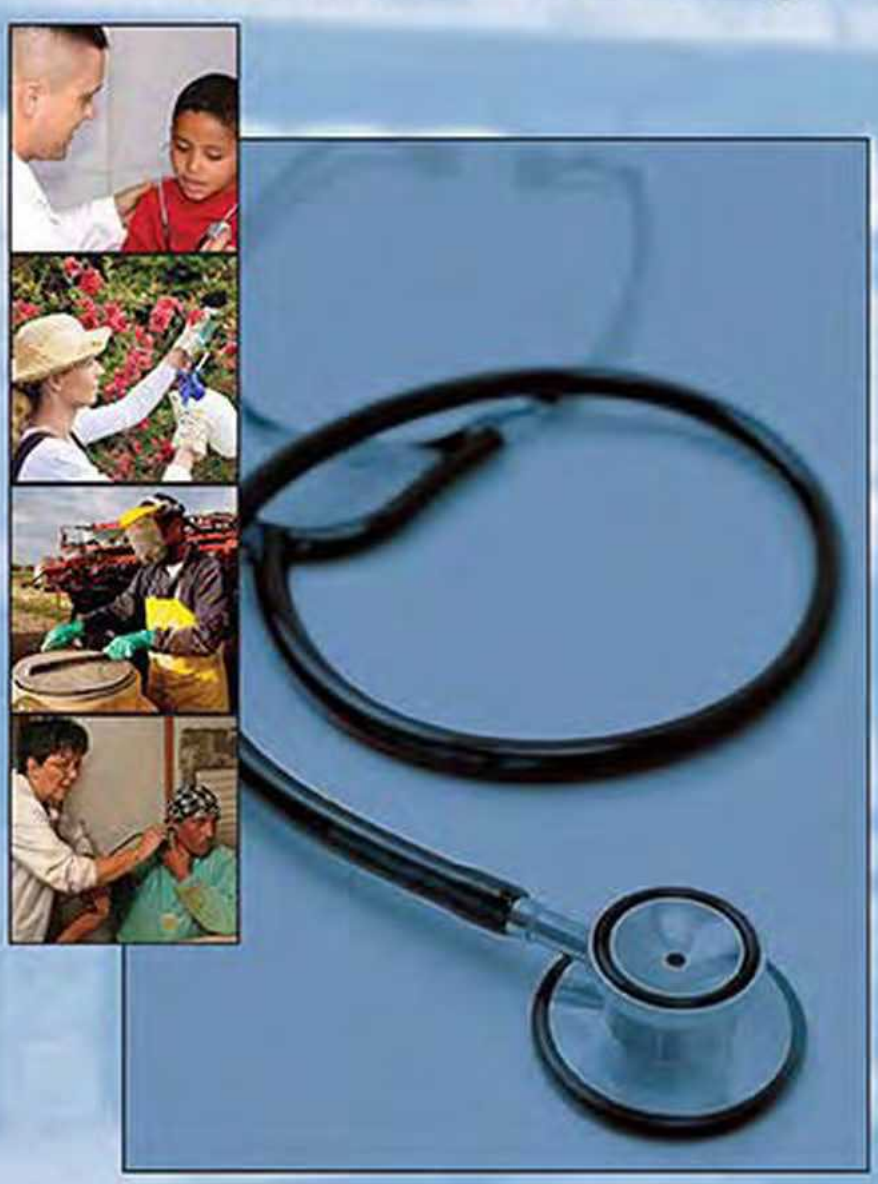
Agencia de Protección Ambiental
de Estados Unidos
Oficina de Programas de Pesticidas

EPA 735K13001

Reconocimiento y tratamiento de las intoxicaciones por pesticidas



Sexta edición

RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES POR PESTICIDAS

Sexta edición • 2013

James R. Roberts, MD, MPH.
Profesor de Pediatría, Universidad Médica de Carolina del Sur.

J. Routt Reigart, MD.
Profesor emérito, Universidad Médica de Carolina del Sur.

Esta publicación contó con el siguiente respaldo:
Oficina de Programas de Pesticidas
Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos
1200 Pennsylvania Avenue, NW (7506P)
Washington D. C., 20460

Para acceder a la versión electrónica de este manual, visite:
http://www2.epa.gov/pesticide-worker-safety

Este manual se elaboró conforme al Acuerdo de Cooperación n.º X8-83384201 proporcionado por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Estados Unidos a la Universidad Médica de Carolina del Sur. El diseño y la impresión de este manual fueron facilitados por la Asociación Nacional de Departamentos Estatales de la Fundación de Investigación Agrícola (NASDARF) en virtud del Acuerdo de Cooperación de la NASDARF con la EPA, n.º X8-83456201. La información contenida en esta publicación no reemplaza ni sustituye de ninguna manera las restricciones, precauciones, instrucciones u otra información en la etiqueta del pesticida o cualquier otro requisito reglamentario, ni refleja necesariamente la posición de la EPA.

Reconocimientos

Nos gustaría agradecer a la Oficina de Programas de Pesticidas de la Agencia de Protección Ambiental por brindarnos la oportunidad de colaborar en esta sexta edición de *Reconocimiento y tratamiento de las intoxicaciones por pesticidas*. Estamos particularmente agradecidos con Kevin Keaney, jefe del Programa de Seguridad para Trabajadores de Pesticidas, quien brindó la visión y el apoyo para la continuación de este manual. Elizabeth Evans, MPH, especialista en protección ambiental del Programa de Seguridad para Trabajadores de Pesticidas, fue la responsable de nuestro proyecto y brindó supervisión y asistencia constantes. Agradecemos a Khin Swe Oo, MD, DABT, de la Subdivisión de Toxicología y Epidemiología de la División de Efectos sobre la Salud de la OPP, por desempeñarse como revisora técnica final principal de la EPA de todos los capítulos. Dian D. Overbey, especialista en protección ambiental de la Subdivisión de Servicios de Comunicación, quien se encargó de la edición.

Amy K. Liebman, MPA, MA, directora de Salud Ambiental y Ocupacional, Red de Médicos Migrantes; Geoffrey M. Calvert, MD, MPH, funcionario médico superior de la División de Vigilancia, Evaluación de Peligros y Estudios de Campo del Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional; y Elizabeth Evans de la EPA fueron coautores del Capítulo 1, *Introducción*, y del Capítulo 2, *Cómo hacer el diagnóstico*.

Esta edición fue revisada por expertos en toxicología clínica. Apreciamos enormemente los esfuerzos de los siguientes revisores:

Alvin C. Bronstein, MD, FACEP.
Director médico y gerente
Centro de Medicamentos y Control de Intoxicaciones de Rocky Mountain
Autoridad de Salud y Hospitales de Denver
Profesor adjunto
Departamento de Medicina de Emergencia
Escuela de Medicina de la Universidad de Colorado
Denver, Colorado.

Catherine J. Karr, MD, Ph. D.
Profesora adjunta
Departamentos de Pediatría y de Ciencias de la Salud Ambiental y Ocupacional
Universidad de Washington
Directora, Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica de NW
Seattle, Washington.

Caroline Cox, MS.
Directora de investigaciones
Centro de Salud Ambiental
Oakland, California.

Matthew C. Keifer, MD, MPH.
Director, Centro Nacional de Medicina Agrícola.
Fundación de Investigación de la Clínica Marshfield
Marshfield, Wisconsin.

Tammi H. Schaeffer, DO, FACMT.
Especialista en toxicología médica
Centro de Medicamentos y Control de Intoxicaciones de Rocky Mountain
Autoridad de Salud y Hospitales de Denver
Profesora adjunta
Departamento de Medicina de Emergencia
Escuela de Medicina de la Universidad de Colorado
Denver, Colorado.

Estamos sumamente agradecidos por la ayuda de Katie Chamberlain, RN, con el desarrollo de esta nueva edición. La Sra. Chamberlain desempeñó un papel decisivo en la catalogación de las versiones electrónicas de todas las referencias de la edición anterior, la obtención y organización de las nuevas referencias, la comunicación con los revisores, y la revisión editorial. Es un eufemismo decir que ella hizo que este proceso fuera más fácil de lo previsto.

Sally D. O'Neal fue responsable de la edición adicional, el diseño gráfico y el formato de este manual. Carol Black y la Asociación Nacional de Departamentos Estatales de la Fundación de Investigación Agrícola (NASDARF) brindaron apoyo financiero para el diseño y la impresión de este manual.

Fotografía en color de abajo en la portada (médico y trabajador) © earldotter.com, cortesía de la Red de Médicos Migrantes.

Índice

Sección I: Información general

1. Introducción 2
2. Cómo hacer el diagnóstico 13
   a. Recopilación de datos sobre pacientes con exposición aguda a pesticidas 26
3. Principios generales sobre el tratamiento de las intoxicaciones agudas por pesticidas 29

Sección II: Insecticidas

4. Piretrinas y piretroides 38
5. Insecticidas organofosforados 43
6. Insecticidas de carbamato de N-metilo 56
7. Compuestos organoclorados 63
8. Agentes biológicos e insecticidas de origen biológico 70
9. Otros insecticidas y acaricidas 80

Sección III: Herbicidas

10. Herbicidas clorofenoxi 98
11. Pesticidas pentaclorofenólicos y dinitrofenólicos 103
12. Paraquat y diquat 110
13. Otros herbicidas 118

Sección IV: Otros pesticidas

14. Repelentes de insectos 128
15. Pesticidas arsenicales 135
16. Fungicidas 143
17. Fumigantes 161
18. Rodenticidas 173
19. Pesticidas, sinergistas, disolventes y adyuvantes varios 188
20. Desinfectantes 200

Sección V: Efectos crónicos

21. Efectos crónicos 212

Sección VI: Apéndices

Apéndice A: Antecedentes detallados de exposición ambiental/ocupacional 240

Apéndice B: Competencias clave de los médicos 242

Sección VII: Índices

Índice de signos y síntomas de intoxicación aguda 244

Índice de productos pesticidas 257

Tablas y figuras

Tablas de dosificación (en orden alfabético)

Atropina 48, 58
Azul de metileno 88, 125, 152, 191, 195
Azul de Prusia 179
BAL 138
Bentonita 114
Calcitonina 183
Carbón activado 32
Cloruro de calcio 87
Diazepam 34, 66, 168
Dimercaprol (BAL) 138
DMSA (succímero) 139
D-penicilamina 139
EDTA cálcico-disódico 156
Fenobarbital 34
Glucocorticoides 183
Gluconato de calcio 86, 181
Lorazepam 33
Mucomyst 168
Pralidoxima 50
Prednisona 183
Propofol 34
Resina colestiramina 67
Succímero 139
Sulfato de atropina 75, 77
Sulfato de magnesio 169
Sulfato de morfina 116
Tierra de batán 114
Tiosulfato de sodio 194
Vitamina K_1 176

Figuras (en orden de aparición)

Organización de etiquetas de pesticidas, atrás 20

Organización de etiquetas de pesticidas, frente 19

Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones, casos de exposición humana a pesticidas de 2000-2010 29

Tablas (en orden de aparición)

Contraindicaciones del lavado gástrico 31

Efectos potenciales de varios herbicidas ... 120

Exposiciones a pesticidas informadas con mayor frecuencia al Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones 7

Pesticidas implicados con mayor frecuencia en enfermedades agudas ocupacionales relacionadas con pesticidas de 2005-2009 6

Recopilación de datos sobre un paciente con exposición aguda a pesticidas 26

Resumen de exposiciones a pesticidas en California de 2005-2009 8

Sección I

INFORMACIÓN GENERAL

Introducción • 2
Cómo hacer el diagnóstico • 13
Recopilación de datos sobre pacientes con exposición aguda a pesticidas • 26
Principios generales sobre el tratamiento de las intoxicaciones agudas por pesticidas • 29

CAPÍTULO 1

Introducción

El propósito de este manual es brindar a los profesionales de la salud recomendaciones de consenso actuales para el tratamiento de pacientes con enfermedades o lesiones relacionadas con pesticidas. La Oficina de Programas de Pesticidas de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos patrocina la serie desde 1973. La quinta edición de este manual se publicó en 1999; desde entonces, mucho ha cambiado con respecto a los productos pesticidas en el mercado. Se han eliminado la mayoría de los usos en interiores de los organofosforados, y una combinación de acciones de mitigación de riesgos de la EPA ha limitado su uso en cultivos de alimentos. Los piretroides han reemplazado en gran medida a los organofosforados para el control de plagas residenciales. Si bien esta conversión es beneficiosa porque el riesgo para la salud humana es menor con esta clase de pesticida relativamente menos tóxica, introduce un nuevo conjunto de problemas de salud para considerar. Se han registrado muchos productos pesticidas nuevos y no son precisamente muy conocidos entre los profesionales de la salud. Esta sexta edición incluye un capítulo en el que se explora la posible asociación entre la exposición de bajo nivel a pesticidas a lo largo del tiempo y las enfermedades crónicas.

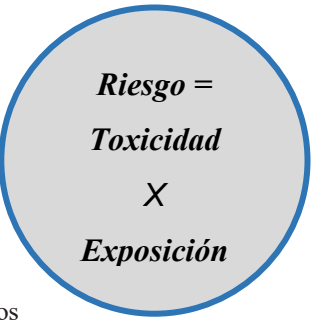
Los tratamientos para la exposición a pesticidas conllevan sus propios riesgos para la salud.

Existe un acuerdo general en que *la prevención* de la intoxicación por pesticidas sigue siendo un camino mucho más seguro hacia la seguridad y la salud que depender del tratamiento. Además de la toxicidad inherente de los pesticidas, ninguno de los procedimientos médicos o medicamentos utilizados para tratar las intoxicaciones está libre de riesgos. De hecho, muchos antídotos son tóxicos, y hay procedimientos aparentemente simples como la intubación gástrica que implican riesgos significativos. El médico debe sopesar los peligros de las diversas medidas (incluida la ausencia total de un tratamiento) frente a los riesgos de las intervenciones, como vaciado gástrico, catarsis, administración de líquidos por vía intravenosa o administración de antídoto, de haber uno disponible. Las decisiones de tratamiento clínico deben tomarse con prontitud y, en la mayoría de los casos, sobre la base de información científica y médica limitada. Las complejas circunstancias de las intoxicaciones humanas rara vez permiten comparaciones precisas de estrategias de tratamiento alternativas. Por lo tanto, es importante que el lector tenga en cuenta que las recomendaciones de tratamiento contenidas en este libro no garantizan resultados exitosos. Son simplemente el resultado de un consenso de juicios sobre las mejores opciones disponibles de tratamiento clínico. La toxicología clínica es un campo dinámico de la medicina; se desarrollan nuevos métodos de tratamiento regularmente, y la eficacia de las modalidades antiguas y nuevas está sujeta a una revisión crítica constante.

Principios clave

Los métodos generales para el tratamiento de intoxicaciones por pesticidas se presentan en el **Capítulo 3** y reflejan una amplia base de experiencia clínica. Hay varios puntos clave que se deben enfatizar. Es sumamente importante proteger las vías respiratorias de la aspiración del vómito. Se han producido muertes por aspiración, incluso tras la ingestión de sustancias que tienen un potencial tóxico relativamente bajo. En el caso de intoxicaciones por agentes que deprimen las funciones del sistema nervioso central o causan convulsiones, la protección de las vías respiratorias mediante la colocación temprana de un tubo endotraqueal con balón inflable (incluso cuando esto requiera una anestesia general ligera) puede salvar la vida. Mantener un intercambio gaseoso pulmonar adecuado es otro elemento esencial del tratamiento de la intoxicación que se debe enfatizar constantemente.

La cantidad de pesticida absorbida es un factor crítico en la toma de decisiones de tratamiento, y la estimación de la dosis en muchas circunstancias de exposición a pesticidas sigue siendo difícil. Los términos "pequeña cantidad" y "gran cantidad" utilizados en este libro son, obviamente, ambiguos, pero la calidad de la información de exposición obtenida rara vez justifica una terminología más específica. A veces, las circunstancias de la exposición son una guía aproximada de la cantidad absorbida. La dispersión de un pesticida diluido de manera adecuada en un campo probablemente no signifique una dosis significativa, a menos que la exposición sea prolongada. Sin embargo, la dispersión es la principal causa de incidentes entre los trabajadores agrícolas informados al Sistema de Notificación de Eventos Centinela de Riesgo Ocupacional (SENSOR): Pesticidas.[1] Los trabajadores agrícolas y los aplicadores de pesticidas que trabajan con pesticidas regularmente corren el riesgo de sufrir intoxicaciones agudas por pesticidas. El derrame de una sustancia química concentrada sobre la piel o la ropa puede representar una gran dosis de pesticida, a menos que la contaminación se elimine rápidamente. Es poco probable que la exposición dérmica breve a los residuos en el follaje de pesticidas inhibidores de la colinesterasa provoque intoxicación, pero la exposición prolongada sí puede.



La ingestión con fines de suicidio casi siempre implican "grandes cantidades", lo que conlleva un tratamiento más agresivo. Excepto en el caso de los niños, es probable que, ante la ingestión accidental de pesticidas, se los escupa o vomite. Las ingestiones de pesticidas por parte de niños son las más difíciles de evaluar. Por lo general, el médico debe basar las decisiones de tratamiento clínico en el supuesto de una dosificación del "peor de los casos". La intoxicación en niños se complica aún más por la mayor vulnerabilidad de los más pequeños, no solo a los pesticidas, sino también a los medicamentos y a los procedimientos de tratamiento. Los niños ingieren una mayor cantidad por peso corporal que los adultos. La naturaleza del desarrollo neurológico en los niños conlleva un nivel adicional de riesgo que no está presente en los adultos.

Informe insuficiente

Los incidentes con pesticidas no se informan como corresponde por varias razones. Según el Informe de la OPP sobre información de incidentes (EPA, 2007), estos incluyen:

falta de un deber legal universal y obligatorio de informar incidentes;

falta de un punto central de notificación de todos los incidentes;

similitud de los síntomas asociados con las intoxicaciones por pesticidas con otras causas;

diagnóstico erróneo por parte de los médicos debido a la falta de familiaridad con los efectos de los pesticidas;

investigación inadecuada de incidentes para identificar el pesticida que causó los efectos;

dificultad para identificar y hacer un seguimiento de los efectos crónicos;

renuencia o incapacidad de los médicos para informar incidentes;

cobertura geográfica limitada de bases de datos de intoxicaciones individuales.

Barreras que impiden el reconocimiento y tratamiento adecuados de las intoxicaciones por pesticidas

Las enfermedades relacionadas con los pesticidas son un ejemplo de una miríada de tipos de exposiciones preocupantes de salud ambiental y ocupacional (EOH) existentes. Por muchas razones, el diagnóstico y tratamiento precisos de las intoxicaciones por pesticidas son un desafío para el médico. Como muchas enfermedades relacionadas con la exposición ambiental, la intoxicación por pesticidas suele subdiagnosticarse debido, en gran parte, a las barreras para buscar atención médica y para diagnosticar este tipo de intoxicaciones.

Buscar atención médica

Un factor importante que contribuye al subdiagnóstico se produce si la persona expuesta no busca, o no puede buscar, atención médica. Un aplicador de pesticidas, por ejemplo, puede no percibir el incidente como lo suficientemente importante como para buscar atención médica, en especial si está acostumbrado a exposiciones de bajo nivel en el trabajo. Algunos trabajadores agrícolas no pueden abordar fácilmente una intoxicación por pesticidas debido a un complejo conjunto de factores socioeconómicos, que incluyen la incapacidad para ausentarse del trabajo, problemas de transporte, barreras del idioma y culturales, la falta de seguro médico, la escasez de servicios de salud comunitarios disponibles, el y miedo a perder el empleo. Otro escenario es que la persona expuesta simplemente no reconozca que sus síntomas están relacionados con los pesticidas.

Diagnóstico

Cuando una persona expuesta a pesticidas busca atención médica, el diagnóstico presenta sus propios desafíos. El diagnóstico diferencial es difícil porque los signos y síntomas de las enfermedades relacionadas con los pesticidas a menudo no son específicos y pueden confundirse con enfermedades comunes no relacionadas con la exposición a los pesticidas. El médico puede no realizar un informe de antecedentes de exposición ambiental y ocupacional,[2] clave para un diagnóstico adecuado, y por lo tanto, perder la oportunidad de descubrir una intoxicación por pesticidas. Incluso cuando se sospecha una intoxicación por pesticidas, hay pocas herramientas de diagnóstico disponibles. El **Capítulo 2** de este manual, titulado ***Cómo hacer el diagnóstico***, tiene como objetivo guiar a los médicos para determinar si el paciente podría estar presentando síntomas de intoxicación por pesticidas, con énfasis en realizar un informe de antecedentes de exposición ambiental y ocupacional.

Aspecto institucional

La edición de 1999 de este manual decía: "A pesar de las recomendaciones efectuadas por el Instituto de Medicina y otros que urgen la integración de la medicina ambiental a la educación médica, los proveedores de atención de la salud generalmente reciben un entrenamiento muy limitado en lo que a la salud ambiental y ocupacional se refiere, y en particular en lo que respecta a las enfermedades relacionadas con pesticidas".[3] La Red de Médicos Migrantes encuestó a médicos en el 2000 y encontró que más del 80 % informó poca o ninguna capacitación en EOH.[4] Esta realidad prácticamente sigue siendo así.

"… la educación sobre medicina ambiental se omite en gran medida en la educación médica en Estados Unidos, lo que deja a los futuros médicos y a los profesionales actuales sin experiencia en medicina ambiental para brindar o facilitar atención ambiental preventiva o curativa al paciente" (Gehel, et al., 2011).

Pocos proveedores de atención de la salud reciben una adecuada capacitación sobre medicina ambiental a pesar del reconocimiento generalizado de la necesidad de preparar mejor a la primera línea del país en salud pública para responder a los problemas de EOH.[5] Existe un creciente interés en la medicina ambiental entre los médicos en ejercicio[6] y los estudiantes de medicina y enfermería, pero el sistema educativo existente hace poco para abordar esta demanda.[5] El cambio institucional para ampliar el plan de estudios de medicina ya sobrecargado ha demostrado ser un obstáculo importante para incorporar la capacitación sobre EOH.

Evaluación de la relación del trabajo o el medioambiente con la enfermedad

Los pesticidas y otros peligros químicos y físicos a menudo se asocian con quejas médicas no específicas, por lo que es muy importante vincular los síntomas con el momento en que se sospecha la exposición al agente peligroso. El ***índice de signos y síntomas***, que comienza en la página 244, sirve de referencia rápida de los síntomas y las afecciones médicas asociados con pesticidas específicos. En cada capítulo de este manual, se proporcionan más detalles sobre la toxicología, las pruebas de confirmación y el tratamiento de enfermedades relacionadas con los pesticidas. Una comprensión general de las clases de pesticidas y de algunos de los agentes pesticidas más comunes es útil para realizar un diagnóstico de enfermedades relacionadas con los pesticidas. Una exposición simultánea a un agente que no es un pesticida puede no causar ningún efecto en la salud, exacerbar un efecto en la salud de un pesticida existente o causar únicamente el efecto en la salud en un paciente. En los casos de exposición más complicados, se debe buscar la ayuda de los especialistas en medicina ambiental y ocupacional (EOM).

Intoxicaciones frecuentes por pesticidas

A continuación, se presentan tres tablas de datos de incidentes con pesticidas creadas para este manual con el fin de ilustrar qué pesticidas están implicados con mayor frecuencia en los informes de incidentes del SENSOR: Pesticidas, el Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones (NPDS) y el Programa de Vigilancia de Enfermedades por Pesticidas (PISP) de California. En estas tablas, no se presentan todos los incidentes, sino solo los que fueron informados en estas tres bases de datos. La frecuencia relativa de los casos, por lo general, refleja cuán ampliamente se usa un producto en el medioambiente. De modo histórico, los insecticidas organofosforados (OP) han encabezado la lista de exposiciones informadas con mayor frecuencia. Las medidas de mitigación de riesgos de la EPA han disminuido en gran medida el uso de organofosforados para uso residencial, particularmente en interiores. En Estados Unidos, los piretroides han reemplazado ampliamente a los OP en términos de uso general. Como tales, ahora están involucrados en la mayoría de los casos informados en humanos en Estados Unidos. Aunque son relativamente menos tóxicos que sus predecesores, algunas intoxicaciones graves presentan signos y síntomas similares a los de la intoxicación por OP, lo que complica el proceso de realizar el diagnóstico correcto.

Fuentes de datos sobre incidentes de intoxicación

Tabla 1: Programa del SENSOR: Pesticidas

Tabla 2: Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones

Tabla 3: Programa de Vigilancia de Enfermedades por Pesticidas de California

TABLA 1

PESTICIDAS IMPLICADOS CON MAYOR FRECUENCIA EN CASOS DE ENFERMEDADES Y LESIONES OCUPACIONALES AGUDAS RELACIONADAS CON PESTICIDAS Y NÚMERO DE CASOS, PROGRAMA DEL SENSOR: PESTICIDAS, 2005-2009 (N = 9906)

Clas.	Categoría del pesticida	Cantidad de casos de exposición				Suma de casos de exposición única + múltiple* (n = 9906 individuos)	
		Exposición a una sola sustancia (n = 6187 individuos)		Exposición a varias sustancias* (n = 3719 individuos)			
		n	%	n	%	n	%
1	Piretroides	1368	22,10	1479	39,80	2847	28,70
2	Compuestos clorados	1174	19,00	387	10,40	1561	15,80
3	Compuestos organofosforados	600	9,70	429	11,50	1029	10,40
4	Piretrinas	358	5,80	620	16,70	978	9,90
5	Glifosato	274	4,40	203	5,50	477	4,80
6	Amonio/amoníaco	32	0,50	361	9,70	393	4,00
7	Carbamatos de N-metilo	249	4,00	112	3,00	361	3,60
8	DEET	292	4,70	59	1,60	351	3,50
9	Compuestos de azufre	145	2,30	143	3,80	288	2,90
10	Triazinas	168	2,70	60	1,60	228	2,30
11	Fipronilo	26	0,40	135	3,60	161	1,60
12	Naftaleno	113	1,80	22	0,60	135	1,40
13	Imidacloprid	1	0,00	118	3,20	119	1,20
14	Tiocarbamatos/ditiocarbamatos	67	1,10	31	0,80	98	1,00
15	Glutaraldehído	51	0,80	15	0,40	66	0,70
	Todos los demás	1269	20,50	1287	34,60	2556	25,80
TOTAL DE INDIVIDUOS		**6187**	**100,00**	**3719**	**100,00**	**9906**	**100,00**

** Debido a que algunos de los individuos expuestos a múltiples sustancias aparecen en los totales de más de una categoría de pesticidas, la suma de las categorías de pesticidas excede el número de individuos.*

Fuente: Edward J. Kasner, MPH, y Geoffrey M. Calvert, MD, Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

TABLA 2								
EXPOSICIONES A PESTICIDAS INFORMADAS CON MAYOR FRECUENCIA AL SISTEMA NACIONAL DE DATOS DE INTOXICACIONES SEGÚN EL INFORME ANUAL DE 2010[7]								
Clas.	**Pesticida o clase de pesticida**		**Niños de <5 años**	**6-12 años**	**13-19 años**	**≥20 años**	**Edad desconocida**	**Total**
1	Piretrinas y piretroides		7717	1672	1222	14 800	2706	28 117
2	Desinfectantes	Desinfectantes de hipoclorito	5024	563	837	5471	1355	13 250
		Otros desinfectantes (p. ej., aceite de pino y fenoles)	6994	619	433	2435	537	11 018
3	Rodenticidas	Rodenticidas anticoagulantes	9176	204	95	796	225	10 496
		Otros rodenticidas	1785	89	67	250	183	2374
4	Repelentes de insectos	DEET	3194	685	251	934	189	5253
		Otros (p. ej., repelente de naftaleno de polillas)	3178	328	130	1338	491	5465
5	Herbicidas (p. ej., glifosato, herbicidas clorofenoxi)		2019	362	246	4593	817	8037
6	Boratos y pesticidas de ácido bórico		4270	92	62	466	110	5000
7	Organofosforados	OP solos	722	171	107	1331	321	2652
		Insecticidas OP + carbamatos y OP + no carbamatos	158	47	49	495	83	832
8	Insecticidas carbamatos		804	119	83	1027	221	2254
9	Fungicidas		171	25	21	414	73	704
10	Insecticidas organoclorados		182	30	15	245	58	530
11	Fumigantes		48	19	14	213	56	350
	Todos los demás insecticidas (incluidos los desconocidos)		5526	615	387	5264	1371	13 163
TOTAL DE PESTICIDAS/DESINFECTANTES			**50 968**	**5640**	**4019**	**40 072**	**8796**	**109 495**

Los pesticidas informados con mayor frecuencia a los Centros de Control de Intoxicaciones, en función de los datos del informe anual de 2010 del Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones (NPDS) de la Asociación Estadounidense de Centros de Control de Intoxicaciones (AAPCC), se presentan en la Tabla 2 anterior. Los casos catalogados como organofosforados (y también las otras categorías) pueden incluir, además, otros insecticidas como los carbamatos y los organoclorados en un solo producto. Los casos asintomáticos se presentan únicamente en la Tabla 2.

TABLA 3

RESUMEN DE LAS EXPOSICIONES A PESTICIDAS DE LOS CASOS IDENTIFICADOS POR EL PROGRAMA DE VIGILANCIA DE ENFERMEDADES POR PESTICIDAS DE CALIFORNIA DE 2005-2009 Y EVALUADOS, DESPUÉS DE LA INVESTIGACIÓN, COMO DEFINITIVA, PROBABLE O POSIBLEMENTE RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS, POR CATEGORÍA DE PESTICIDAS

Categoría del pesticida	Ocupacional		No ocupacional	
	Único pesticida implicado	Dos o más pesticidas implicados	Único pesticida implicado	Dos o más pesticidas implicados
Antimicrobianos				
Hipoclorito	422	69	98	81
Amonio cuaternario	227	106	15	14
Glutaraldehído	69	3	0	0
Otro/desconocido	197	297	92	88
Insecticidas/miticidas/reguladores del crecimiento de insectos				
Organofosforados	162	227	52	91
Carbamatos	13	16	12	4
Piretrinas/ piretroides	56	425	134	294
Compuestos organoclorados	0	1	0	2
Otro/desconocido	61	612	124	136
Herbicidas/defoliantes	80	184	28	44
Fungicidas	81	548	29	62
Fumigantes	228	106	366	134
Otro/desconocido*	41	568	83	97
TOTAL DE EXPOSICIONES	**1637**	**3162**	**1033**	**1047**

** La mayoría de los otros pesticidas o de los pesticidas desconocidos son adyuvantes, que están registrados en California, pero no necesariamente identificados por sus principios activos. Además, esta categoría incluye un molusquicida, un nematicida y varias feromonas, reguladores del crecimiento vegetal, conservantes, repelentes, rodenticidas, sinergistas, pesticidas con múltiples funciones y productos que nunca fueron identificados.*

En la Tabla 3, se muestra el número de exposiciones ocupacionales y no ocupacionales de 2005-2009 que el Programa de Vigilancia de Enfermedades por Pesticidas de California asoció con varias categorías de pesticidas. Se consideran ocupacionales todas las exposiciones que se produjeron mientras la persona afectada se encontraba en el trabajo. Es probable que las exposiciones ocupacionales sigan informándose de manera más exhaustiva que las exposiciones no ocupacionales. Un caso representa la exposición de un individuo a un pesticida. Los casos en los que solo hubo una exposición implicada convincentemente se distinguen de aquellos en los que uno, dos o más pesticidas pueden haber estado involucrados. En esta tabla, se ilustran las exposiciones; cuando más de un principio activo de un pesticida está implicado, se cuenta una exposición para cada combinación de persona/pesticida. Hubo múltiples principios activos de pesticidas implicados en los casos de 2657 personas con exposición ocupacional y de 432 con exposición no ocupacional. Estos casos se cuentan en cada categoría de pesticidas para la cual califican, con un total de 3162 exposiciones ocupacionales y 1047 exposiciones no ocupacionales.

Poblaciones especiales y justicia ambiental

La justicia ambiental se asegura de que ninguna población deba soportar una carga desproporcionada de los impactos negativos para el medioambiente y la salud humana de la contaminación o de otros peligros ambientales.[8] El objetivo de la EPA es garantizar un tratamiento justo y una participación significativa de todas las personas, independientemente de las características de raza, color, origen nacional, nivel de educación o ingresos, en lo que respecta al desarrollo, la implementación y la aplicación de las leyes, reglamentos y políticas ambientales.[9]

Con respecto a la exposición a pesticidas y la justicia ambiental, la población de trabajadores agrícolas es motivo de especial preocupación. La mayoría de los trabajadores agrícolas y sus familiares en Estados Unidos son latinos que viven en la pobreza. Los trabajadores agrícolas son la población más afectada por la sobreexposición a pesticidas. Los niños representan otra población de preocupación, ya que corren un riesgo más elevado de exposición a pesticidas porque están creciendo y desarrollándose. Las mujeres en edad reproductiva y las mujeres embarazadas y lactantes también son más vulnerables debido a los efectos de la exposición a pesticidas en fetos y bebés. Estas tres poblaciones presentan un riesgo más elevado de exposición a pesticidas perjudiciales debido a la ocupación o la susceptibilidad del desarrollo, o a una combinación de ambas. A continuación, se analiza cada una de ellas más detalladamente.

Trabajadores agrícolas

En Estados Unidos, entre 1 millón y 2,5 millones de trabajadores agrícolas contratados se ganan la vida con la agricultura.[10, 11] Los trabajadores agrícolas son la población de trabajo más frecuentemente afectada por la sobreexposición a pesticidas, especialmente los trabajadores agrícolas latinos.[12] Los pacientes que son trabajadores agrícolas tienen un riesgo elevado de exposición a pesticidas, por lo que, en las pruebas de detección o en los informes de antecedentes de exposición, se deben incluir preguntas específicas sobre cualquier trabajo agrícola que estén realizando. Por ejemplo:

- ¿Se utilizan pesticidas en el hogar o en el trabajo?
- ¿Mezcla o aplica pesticidas?
- ¿Están mojados los campos o huertos cuando realiza la recolección, poda o cosecha?
- ¿Se estaban fumigando los campos o huertos, o sus alrededores, mientras trabajaba?
- ¿Se enferma después de trabajar en los campos o huertos, o mientras trabaja en ellos?
- ¿Utiliza pesticidas agrícolas en su hogar?
- ¿Aprendió sobre los efectos adversos para la salud de los pesticidas y sobre cómo protegerse de la exposición cuando utiliza pesticidas?

Los trabajadores agrícolas a menudo residen en comunidades agrícolas donde ellos y sus familiares pueden estar más expuestos en sus hogares debido a la deriva de pesticidas proveniente de la fumigación de campos o huertos cercanos y por beber agua contaminada. Los factores de exposición paraocupacional, como los residuos de pesticidas en los trabajadores y su ropa, calzado y vehículos, y la falta de instalaciones adecuadas para limpiar la ropa de trabajo contaminada con pesticidas, también pueden aumentar el riesgo de exposición a pesticidas para otros miembros del hogar.

Niños

Los niños presentan riesgos particulares a causa de los pesticidas, ya que su constitución física, comportamiento y fisiología pueden hacerlos más susceptibles que los adultos.[13, 14, 15] Por lo tanto, es importante evaluar la exposición a pesticidas al preguntar dónde viven los pacientes pediátricos, la ocupación de sus padres y si se

utilizan pesticidas en el hogar, la guardería, la escuela y las áreas de juego. También es importante recordar a los padres que guarden los pesticidas fuera del alcance de los niños.

Los niños de familias agrícolas y los que viven cerca de zonas agrícolas están expuestos a concentraciones más altas de pesticidas que aquellos cuyos padres no trabajan en la agricultura y no viven cerca de granjas.[16, 17, 18] Las concentraciones más altas de pesticidas pueden provenir del transporte de los pesticidas por parte de los padres desde el lugar de trabajo hasta el hogar o de la deriva de pesticidas.[19, 20]

Los adolescentes que trabajan en la agricultura también corren el riesgo de exposición a los pesticidas.[21, 22] La tasa de incidencia de enfermedades ocupacionales agudas relacionadas con los pesticidas en los adolescentes es significativamente más elevada en comparación con los adolescentes que no trabajan en la agricultura.[23] Esto es una preocupación particular para los trabajadores agrícolas jóvenes, ya que a los adolescentes se les permite trabajar en la agricultura a edades más tempranas que en otras industrias. Si bien las investigaciones en las que se evaluó el impacto de los neurotóxicos en el sistema nervioso central de los adolescentes son limitadas,[24, 25, 26] hay pruebas sólidas de remodelación neuronal y de desarrollo cerebral durante la adolescencia.[25, 26, 27, 28] Las respuestas a las dosis, las tasas metabólicas y las vías de exposición pueden variar en función de la edad, el sexo y la madurez.[21, 22, 28] Se debe tener especial precaución con las exposiciones agudas y crónicas de los adolescentes a pesticidas.[21, 22]

Mujeres en edad reproductiva y embarazadas

Los pesticidas pueden causar el mayor daño en los humanos durante los períodos de rápido desarrollo, especialmente en el útero a través de la absorción transplacentaria.[29, 30] Incluso antes de los períodos fetales de mayor sensibilidad, mediante estudios se ha descubierto que la exposición de la madre o del padre *antes de la concepción* puede tener un efecto sobre el desenlace clínico reproductivo y sobre los niños.[31, 32, 33, 34] La exposición materna a pesticidas debe minimizarse durante el embarazo y durante el período previo a la concepción. El período de máxima sensibilidad a un teratógeno varía en función del defecto de nacimiento, pero casi siempre se produce dentro de las primeras 10 semanas del embarazo. Sin embargo, el sistema nervioso central, los ojos, los dientes y los genitales externos pueden ser susceptibles a exposiciones teratogénicas durante todo el embarazo.[35] Aunque no se ha demostrado que los pesticidas sean un teratógeno humano, mediante varios estudios, se han demostrado asociaciones entre la exposición a pesticidas y la toxicidad reproductiva en humanos. Por ejemplo, la exposición intrauterina a organofosforados se ha asociado con bajo peso corporal al nacer, retraso mental y motriz, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), y coeficiente intelectual reducido.[36, 37] A las embarazadas o a quienes están planeando quedar embarazadas, especialmente aquellas que actualmente realizan actividades agrícolas, se les debe informar sobre las implicaciones de la exposición antes de la concepción y durante los períodos prenatales y perinatales, y se las debe ayudar a tomar decisiones que se adecuen a sus situaciones individuales de trabajo y de vida en el hogar.[38] Consulte el **Capítulo 21**, ***Efectos crónicos,*** para obtener más información y ejemplos.

Referencias

1. Calvert GM, Karnik J, Mehler L, Beckman J, Morrissey B, Sievert J, Barrett R, Lackovic M, Mabee L, Schwartz A, Mitchell Y, Moraga-McHaley S. Acute pesticide poisoning among agricultural workers in the United States, 1998-2005. *Am J Ind Med*. 2008;883-898.
2. Trasande, et al. Pediatrician Attitudes, Clinical Activities, and Knowledge of Environmental Health in Wisconsin. *Wisconsin Med J.* 2006;105(2).
3. Institute of Medicine. *Role of the Primary Care Physician in Occupational and Environmental Medicine,* Washington, DC: Institute of Medicine, 1988.
4. Liebman A., Harper S. *Environmental Health Perceptions Among Clinicians and Administrators Caring for Migrants.* MCN Streamline. 2001;7(1).
5. Gehle, et al. Integrating Environmental Health Into Medical Education. *Am J Prev Med.* 2011;41(4S3):S296-S301.
6. Trasande, et al. Pediatrician Attitudes, Clinical Activities, and Knowledge of Environmental Health in Wisconsin. *Wisconsin Med J.* 2006;105(2).
7. 2010 Annual *Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report.* Table A. "Demographic profile of Single Substance Nonpharmaceuticals exposure cases by generic category."
8. U.S. Department of Health and Human Services. Subcommittee on Environmental Justice, Environmental Health Policy Committee. Strategic elements for environmental justice. *Environ Health Perspect*. 1995 Sep; 103(9):796- 801.
9. Environmental Protection Agency. Environmental Justice. http://www.epa.gov/environmentaljustice/index.html.
10. Kandel W. Profile of Hired Farmworkers, A 2008 Update. Economic Research Report No. 60. Economic Research Service, U.S. Department of Agriculture. 2008.
11. Martin P. Immigration reform: implications for agriculture. Agricultural and Resource Economics Update. Davis, CA: University of California, Giannini Foundation. 2006.
12. Calvert GM, Karnik J, Mehler L et al. Acute pesticide poisoning among agricultural workers in the United States, 1998-2005. *Am J Ind Med.* 2008;51(12):883-98.
13. Landrigan, P. Pesticides and PCBs: Does the evidence show that they threaten children's health? *Contemp Pediatr.* 2001;18(2):110-124.
14. Faustman EM, Silbernagel SM, Fenske RA, Burbacher TM, Ponce RA. Mechanisms underlying children's susceptibility to environmental toxicants. *Environ Health Perspect.* 2001;108 suppl 1:13-21.
15. Reigart JR, Roberts JR. Pesticides in children. *Pediatr Clin North Am.* 2001 Oct;48(5):1185-98, ix.
16. Simcox NJ, Fenske RA, Wolz SA, Lee IC, Kalman DA. Pesticides in household dust and soil: exposure pathways for children in agricultural families. *Environ Health Perspect.* 1995;103(12):1126-34.
17. Fenske RA, Kissel JC, Lu C, Kalman DA, Simcox NJ, Allen EH, Keifer MC. Biologically based pesticide dose estimates for children in an agricultural community. *Environ Health Perspect.* 2000;108(6):515-20.
18. Curl C, Fenske RA, Kissel JC, Shirai JH, Moate TF, Griffith W. Evaluation of take-home organophosphorus pesticide exposure among agricultural workers and their children. *Environ Health Perspect*. 2002;110:A787-A792.
19. Thompson B, Coronado GD, Grossman JE, Puschel K, Solomon CC, Islas I, Curl CL, Shirai JH, Kissel JC. Pesticide take-home pathway among children of agricultural workers: Study design, methods, and baseline findings. *J Occup Environ Med.* 2003;45:43-53.
20. Eskenai B, Bradman A, Castorina R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect.* 1999;107 Suppl 3:409-19.

21. Rohlman DS, Nuwayhid I, Ismail A, Saddik B. Using epidemiology and neurotoxicology to reduce risks to young workers. *Neurotoxicology*. 2012 Aug;33(4):817-22.

22. Rohlman DS, Lasarev M, Anger WK, Scherer J, Stupfel J, McCauley L. Neurobehav- ioral performance of adult and adolescent agricultural workers. *Neurotoxicology*. 2007 Mar;28(2):374-80.

23. Calvert GM, Mehler LN, Rosales R, Baum L, Thomsen C, Male D, Shafey O, Das R, Lackovic M, Arvizu E. Acute pesticide-related illnesses among working youths, 19881999. *Am J Public Health*. 2003 Apr;93(4):605-10.

24. Adams J, Barone S Jr, LaMantia A, Philen R, Rice DC, Spear L, Susser E. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: neurobehavioral work group summary. *Environ Health Perspect.* 2000 Jun;108 Suppl 3:535-44.

25. Brown SA, Tapert SF, Granholm E, Delis DC. Neurocognitvie functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24:164-71.

26. Spear LP. Alcohol's effect on adolescents. *Alcohol Res Health.* 2002;26: 287-91.

27. Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003;27:3-18.

28. Spear LP. Assessment of adolescent neurotoxicity: rationale and methodological considerations. *Neurotoxicol Teratol.* 2007 Jan-Feb;29(1):1-9.

29. Jurewicz J, Hanke W, Johansson C, Lundquist C, Ceccatelli S, Van Den Hazel P, Saunders M, Zetterstrom R. Adverse health effects of children's exposure to pesticides: What do we really know and what can be done about it. *Acta Padiatrica.* 2006;95 Suppl 453:71.

30. Committee on Pesticides in the Diets of Infants and Children: Pesticides in the Diets of Infants and Children. National Academy Press, Washington, DC, 1993. 408 pp.

31. Arbuckle TE, Lin Z, Mery LS. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ Health Perspect.* 2001 Aug;109(8):851-7. PubMed PMID: 11564623; PubMed Central PMCID: PMC1240415.

32. Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastre L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med.* 2011 Sep;68(9):694-702. Epub 2011 May 23. PubMed PMID: 21606468.

33. Abadi-Korek I, Stark B, Zaizov R, Shaham J. Parental occupational exposure and the risk of acute lymphoblastic leukemia in offspring in Israel. *J Occup Environ Med.* 2006 Feb;48(2):165-74. PubMed PMID: 16474265.

34. Murphy LE, Gollenberg AL, Buck Louis GM, Kostyniak PJ, Sundaram R. Maternal serum preconception polychlorinated biphenyl concentrations and infant birth weight. *Environ Health Perspect*. 2010 Feb;118(2):297-302. PubMed PMID: 20123616; PubMed Central PMCID: PMC2831933.

35. Moore KL, Persaud TVN. *The developing human: clinically oriented embryology.* 7th edition. Sauders, Philadelphia, Pennsylvania. 2003. 544 pp.

36. Rauh V, Arunajadai S, Horton M, Perera F, Hoepner L, Barr DB, Whyatt R. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect.* 2001 Aug;119(8):1196-1201.

37. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Vedar M, Calderon N, Trujillo C, Johnson C, Bradman A, Barr DB, Eskanazi B. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year old children. *Environ Health Perspect.* 2011 Aug;119(8):1189-1195.

38. McDiarmid MA, Gehle K: Preconception Brief: Occupational/Environmental Exposures. *Maternal and Child Health J*. 2006;10:S123-S128.

Cómo hacer el diagnóstico

Herramientas para que los médicos determinen las exposiciones de salud ambiental y ocupacional

DESCRIPCIÓN GENERAL

La identificación precisa de la exposición del paciente puede conducir a mejores decisiones diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación por parte del médico y dar lugar a mejores desenlaces clínicos para los pacientes. Sin un diagnóstico preciso, el médico puede optar por un tratamiento basado en los síntomas que puede resultar menos eficaz.

Una vez identificado, un incidente de exposición a pesticidas debe considerarse un posible evento de salud centinela para el que probablemente se necesite hacer un seguimiento para localizar el origen y cualquier caso adicional. Luego de identificar la fuente de exposición, el médico puede evitar una mayor exposición en el paciente inicial y en otras personas expuestas. Las actividades posteriores al diagnóstico son importantes para abordar un enfoque sistémico para los casos de exposición a pesticidas, incluida la notificación del incidente, la presentación de un reclamo de compensación laboral y la realización de remisiones a los servicios de atención especializada. El médico también debe considerar varias cuestiones éticas y de salud pública. Por último, existen recursos clave disponibles para ayudar a los médicos y pacientes a lidiar con enfermedades o lesiones relacionadas con pesticidas.

REALIZAR LA PRUEBA DE DETECCIÓN INICIAL DE EXPOSICIÓN A PESTICIDAS

Hacerle al paciente algunas preguntas de detección iniciales es fundamental para realizar un diagnóstico preciso y puede indicar la necesidad de realizar un informe de antecedentes de exposición más exhaustivo. Dado que las limitaciones de tiempo en un entorno de atención primaria compiten con la necesidad de identificar las posibles exposiciones de EOH de un paciente, **se recomienda enfáticamente incorporar algunas preguntas breves de detección en el procedimiento de admisión de rutina del paciente** para identificar exposiciones relevantes de EOH.[1] Consulte *Ejemplos de preguntas de detección* en la barra lateral.

OBTENER LOS ANTECEDENTES DETALLADOS DE EXPOSICIÓN

Si, en las pruebas de detección iniciales, se sugiere una posible preocupación de exposición de EOH, a menudo se debe realizar una entrevista de exposición detallada. Un informe de antecedentes de exposición exhaustivo puede llevar hasta una hora y proporciona un panorama más completo de los factores de exposición pertinentes. En la entrevista detallada, se incluyen preguntas sobre la exposición ocupacional, la exposición ambiental, los síntomas y las afecciones médicas. Al final de este capítulo, en las páginas 26-27, se proporcionan guías de recopilación de datos específicas de pacientes con enfermedades o lesiones agudas confirmadas por pesticidas. Aunque la atención se centra en la exposición a pesticidas y a los efectos relacionados para la salud, en la evaluación general de la salud del paciente, se deben considerar las exposiciones simultáneas a agentes que no son pesticidas.

Las preguntas típicas de un informe de antecedentes detallado de EOH se proporcionan en el **Apéndice A**, ***Preguntas detalladas sobre los antecedentes de exposición ambiental y ocupacional***, en la página 240. Para obtener más información sobre cómo realizar un informe de antecedentes de todos los tipos de riesgos ambientales y ocupacionales, consulte el texto de referencia general de medicina ambiental y ocupacional[2] o *Case Study in Environmental Medicine: Taking an Exposure History* (*Estudio de caso en medicina ambiental: cómo realizar un informe de antecedentes de exposición*) de la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades.[3]

EJEMPLOS DE PREGUNTAS DE DETECCIÓN

Para un paciente adulto

Después de establecer el motivo principal y los antecedentes de la enfermedad actual:

¿Qué tipo de trabajo realiza?

(Si está desempleado): ¿Cree que sus problemas de salud están relacionados con su hogar u otro lugar?

(Si está empleado): ¿Cree que sus problemas de salud están relacionados con su trabajo? ¿Sus síntomas mejoran o empeoran cuando está en su casa o en el trabajo?

¿Está actualmente expuesto o ha estado expuesto a pesticidas, disolventes u otros productos químicos, polvos, humos, radiación o ruidos fuertes?

Para un paciente pediátrico

Preguntas para sus padres o tutores

¿Cree que los problemas de salud del paciente están relacionados con el hogar, la guardería, la escuela u otro lugar?

¿Ha habido alguna exposición a pesticidas, disolventes u otros productos químicos, polvos, humos, radiación o ruidos fuertes?

¿Qué tipo de trabajo realizan los padres y otros miembros del hogar?

GESTIÓN DE UNA POSIBLE EXPOSICIÓN A PESTICIDAS

Después de realizar una evaluación de la exposición y posiblemente un informe de antecedentes de exposición detallado, el médico debe tomar las siguientes medidas una vez que sospeche de una intoxicación por pesticidas.[4] Cabe señalar que cada incidente con pesticidas es una situación única con distintos niveles de gravedad y urgencia; por lo tanto, estos pasos no siempre se logran en el orden en que se presentan. Sin embargo, es crucial obtener y preservar cualquier prueba de la exposición lo antes posible.

1. Recopilar información sobre el pesticida

Cuando sospeche de una intoxicación por pesticidas, trate de obtener la mayor cantidad de información posible sobre los pesticidas, incluidos el nombre del pesticida utilizado, el número de registro del pesticida de la EPA y la etiqueta del pesticida o la ficha de datos de seguridad de materiales (MSDS) de los pesticidas. Si se trata de un caso que involucra a trabajadores agrícolas o a residentes de un área agrícola, intente hablar directamente con el administrador de la granja, el coordinador de seguridad o el aplicador de pesticidas para obtener esta información además de una descripción del incidente en sí. A menudo, los registros de la aplicación estarán disponibles si se los solicita. Según la Norma de Protección del Trabajador de la EPA (40 CFR 170), los empleadores agrícolas deben proporcionar el nombre del pesticida y la etiqueta a los trabajadores y proveedores de atención de la salud si así lo solicitan. Consulte el material titulado *Recopilación de datos sobre un paciente con exposición aguda a pesticidas* que se encuentra en las páginas 26-27 al final de este capítulo.

2. Realizar los procedimientos de descontaminación

Realice los procedimientos de descontaminación tal como se describen en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***, que comienza en la página 29.

3. Recopilar pruebas de contaminación

Se debe obtener una muestra de ropa sin lavar que llevaba el paciente en el momento del incidente, si está disponible. Colóquela en una bolsa de plástico para evitar una mayor exposición y para preservar las muestras para análisis posteriores; lo ideal es congelarlas. Puede resultar difícil encontrar la ropa adecuada para tomar muestras si al trabajador se le ha ordenado que regrese a su casa y lave bien su ropa. Si la mayor parte de la ropa ha sido lavada o no está disponible, es probable que el casco o el calzado del paciente aún estén contaminados y puedan analizarse.

4. Obtener una muestra de orina

Si la exposición es probable, ya sea sobre la base de los antecedentes o del examen clínico, obtenga una muestra de orina y congélela. Si más de un paciente está expuesto, obtenga una muestra de orina de cada uno de ellos. Congelar la muestra de orina le permite tener tiempo adicional para determinar si es necesario analizarla y a qué laboratorio debería enviarse.

5. Solicitar pruebas de laboratorio

El Centro Nacional de Información sobre Pesticidas (NPIC) proporciona una lista de pesticidas que los laboratorios clínicos pueden analizar. Puede acceder a esta lista y a una lista de los laboratorios acreditados en *http://npic.orst.edu/mcapro/PesticidesTestingForExposure.pdf.*

Si el paciente parece haber estado expuesto a un insecticida organofosforado o de carbamato de N-metilo, solicite análisis de sangre de colinesterasa, tanto de concentración plasmática como de glóbulos rojos, para determinar la concentración clínica de la actividad de la colinesterasa. Algunos expertos recomiendan análisis de sangre si un médico cree que se ha producido alguna exposición significativa, independientemente de la prueba basal. A menos que exista una depresión dramática, es probable que los resultados de las pruebas posteriores a la exposición sean difíciles de interpretar en ausencia de pruebas basales de colinesterasa. En este caso, es aconsejable realizar nuevas pruebas periódicas hasta que la concentración de

colinesterasa vuelva a la normalidad. Un resultado "negativo" de colinesterasa (es decir, resultados dentro del "intervalo de referencia") no descarta la posibilidad de que los síntomas del paciente se deban a pesticidas si el paciente estaba reaccionando a un pesticida que no sea un organofosforado o carbamato de N-metilo, o si estaba reaccionando a otros principios activos de la formulación del organofosforado o carbamato (p. ej., disolventes, propulsores y portadores en la formulación del producto pesticida). Sin embargo, los empleadores o las aseguradoras podrían malinterpretar los resultados negativos en el sentido de que no se produjo exposición. Las pruebas de colinesterasa posteriores a la exposición deben compararse con los resultados basales de las pruebas previas a la exposición, o se deben volver a realizar las pruebas de colinesterasa varias semanas después de la exposición. Se puede estimar que la tasa de recuperación de la colinesterasa deprimida es del 0,8 % por día para los glóbulos rojos y del 1,2 % por día para la concentración plasmática.

6. Consultar a los especialistas adecuados

Es posible que deba consultar con otras personas, como toxicólogos, especialistas en medicina ambiental y ocupacional, e higienistas industriales, que tengan experiencia en la gestión de exposiciones a productos químicos. Los recursos de información sobre pesticidas, incluida la Asociación de Clínicas Ambientales y Ocupacionales (p. 25), se presentan más adelante en este capítulo, a partir de la página 23.

7. Programar/realizar el seguimiento del paciente

Coordine con los pacientes las citas de seguimiento y para informarles los resultados de las pruebas. Una vez que se atendió al paciente, informe a todos los demás que deban saber especialmente sobre el incidente, como el administrador del caso de compensación para trabajadores y el empleador. El proveedor de atención de la salud debe obtener el permiso del empleado antes de notificar al empleador.

Si bien el diagnóstico puede basarse en una exposición grupal con fines de tratamiento, los sistemas de compensación para trabajadores generalmente tratan con un trabajador a la vez. Por lo tanto, el médico debe recopilar la información necesaria para documentar la exposición, la sintomatología y los datos de confirmación de cada individuo involucrado en una intoxicación de múltiples pacientes. Si bien una enfermedad que corresponda con la de otros miembros de un grupo claramente enfermo puede ser suficiente para que el médico considere la presencia de un brote, puede no ser información objetiva suficiente como para establecer la causalidad de un reclamo de compensación para trabajadores.

8. Informar el incidente de pesticidas

a. Póngase en contacto con la agencia de salud estatal correspondiente

Las exposiciones a pesticidas se informan como incidentes de salud, y los incidentes ocupacionales se pueden informar como un incumplimiento de la Norma de Protección del Trabajador Agrícola. Aquí se analizan estos dos importantes requisitos de presentación de informes.

Si un profesional de la salud sospecha que un paciente tiene una enfermedad relacionada con pesticidas, debe informarla a la agencia de salud estatal correspondiente. Si el profesional de la salud se encuentra en uno de los 30 estados que exigen estos informes, debe enviar el informe a la agencia de salud estatal correspondiente.

Encontrará más información sobre los requisitos de presentación de informes específicos del estado en *http://www.migrantclinician.org/exposurereportingmap.* El profesional de la salud puede notificar al centro de control de intoxicaciones (PCC) local llamando al (800) 222-1222.

El Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la EPA apoyan la vigilancia de enfermedades y lesiones relacionadas con pesticidas a través del programa del SENSOR: Pesticidas que agrega datos de incidentes con pesticidas de 11 estados (California, Florida , Iowa, Luisiana, Míchigan, Nuevo México, Nueva York, Carolina del Norte, Oregón, Texas y Washington) y tiene un enfoque ocupacional. El Departamento de Regulación de Pesticidas (DPR) de California se encarga del mantenimiento del Sistema de Vigilancia de Incidentes de Pesticidas (PISP).

Estos sistemas de vigilancia recopilan informes de casos sobre enfermedades y lesiones relacionadas con pesticidas de médicos y otras fuentes (p. ej., centros de control de intoxicaciones, agencias de compensación para trabajadores y agencias estatales que regulan los pesticidas); realizan entrevistas seleccionadas, investigaciones de campo y proyectos de investigación; y funcionan como un recurso de información sobre pesticidas dentro de su estado.

Los impactos de estos programas de vigilancia se extienden más allá de los estados participantes al identificar los problemas emergentes de exposición a pesticidas que dirigen las medidas de intervención para prevenir futuros incidentes con escenarios de exposición similares en todo el país. Sin embargo, sigue siendo necesario informar sistemáticamente las intoxicaciones por pesticidas en todos los estados a una agencia central a fin de compilar estadísticas precisas sobre la frecuencia y las circunstancias de las intoxicaciones, y facilitar las medidas para limitar estos sucesos.

b. Comuníquese con la agencia principal estatal de pesticidas

Antes de enviar al paciente a su casa, llame a la agencia principal estatal (SLA) de pesticidas reconocida por la EPA, que investiga los incidentes de intoxicación por pesticidas. Para encontrar su contacto de la SLA, visite *http://aapco.org/officials.html.*

La SLA ayudará a determinar si hubo algún incumplimiento de la Norma de Protección del Trabajador Agrícola. Además, le indicará si se necesita alguna medida o información adicional.

9. Hablar sobre la compensación para trabajadores con el paciente

Si se trata de un caso de exposición ocupacional, se debe documentar como tal en el expediente de cada paciente. Se debe completar un informe de compensación para trabajadores para cada trabajador expuesto.

Para lograr un reclamo de compensación para trabajadores exitoso, el proveedor de atención de la salud debe documentar las pruebas de la exposición y la enfermedad, y concluir que es más probable que la enfermedad haya sido causada o agravada por la exposición a pesticidas en el lugar de trabajo. La norma jurídica para un caso de compensación para trabajadores es que **debe haber una "preponderancia de pruebas" que indique que la enfermedad está relacionada con el trabajo**. Una preponderancia de pruebas significa que es más probable que improbable (es decir, más del 50 % de probabilidades) que la intoxicación haya sido causada o agravada por una exposición a pesticidas en el lugar de trabajo.

Hay leyes de compensación para el trabajador en todos los estados, pero los niveles de beneficios varían en función del estado, y no todos los estados exigen cobertura para los trabajadores agrícolas. En el ámbito de la compensación para trabajadores, el trabajador es responsable de demostrar que su enfermedad es de origen ocupacional. No es responsabilidad del empleador. Las compañías de seguros de compensación rara vez impugnan las reclamaciones de compensación para trabajadores por afecciones leves o lesiones que obviamente están relacionadas con el trabajo.[5] Esto tiende a ser así en muchos casos de intoxicación aguda por pesticidas, en los que la enfermedad es congruente con la toxicología conocida del pesticida, hay pruebas objetivas que indican que el paciente estuvo expuesto al pesticida, y la dosis fue suficiente como para producir la enfermedad. Las reclamaciones costosas, como las reclamaciones por muerte o las reclamaciones por incapacidad total permanente, a menudo son impugnadas por la compañía de seguros de compensación para trabajadores. Se desconoce la proporción de reclamaciones de compensación para trabajadores por intoxicación aguda por pesticidas que son impugnadas. Sin embargo, en los casos con poca o ninguna prueba objetiva de que se produjo una exposición a pesticidas (es decir, falta de pruebas biológicas o de residuos de exposición), especialmente cuando los signos y síntomas de intoxicación se parecen a una enfermedad respiratoria o digestiva común, lograr una reclamación exitosa de compensación para trabajadores puede ser difícil. Por último, los médicos deben saber que informar un caso de compensación para trabajadores puede tener implicaciones perjudiciales significativas para el trabajador evaluado (p. ej., pérdida del empleo o medidas disciplinarias).

INQUIETUDES ESPECIALES

Consideraciones éticas

Se han establecido guías éticas y códigos de conducta que pueden guiar a los profesionales de la salud que se enfrentan a dilemas relacionados con la intoxicación por pesticidas.[6,7] Hay tres valores fundamentales que sustentan estas guías y códigos de conducta: (1) es deber del profesional de la salud hacer el bien al paciente y anteponer los intereses del paciente a los del profesional de la salud, (2) el individuo es el mejor juez de sus propios intereses, y (3) promover la justicia social de una distribución justa y equitativa de los recursos finitos de salud. Entre los códigos de ética más relevantes en el ámbito de la intoxicación por pesticidas, se encuentra la necesidad de mantener confidencial toda la información médica del individuo y solo divulgarla "con la autorización adecuada cuando lo exija la ley, por consideraciones primordiales de salud pública, a otros profesionales de la salud de acuerdo con las prácticas médicas aceptadas, a otras personas a solicitud del individuo o cuando exista una preocupación razonable sobre un posible peligro para terceros".[6]

Para la investigación de una presunta enfermedad ocupacional por pesticidas, puede ser necesario obtener más información del administrador o propietario del lugar de trabajo. Se debe establecer contacto con el lugar de trabajo tras consultarle al paciente debido a la posibilidad de que se tomen represalias contra este (como la pérdida del empleo u otras medidas disciplinarias). Asimismo, la solicitud para una visita al lugar de trabajo o para obtener más información sobre la exposición a pesticidas en el lugar de trabajo debe realizarse solo después de obtener el permiso del paciente. Incluso cuando se investigan enfermedades no relacionadas con pesticidas, se debe obtener el permiso del paciente antes de llamar a los vecinos del paciente o a otras personas potencialmente responsables de la exposición a pesticidas. La contaminación por pesticidas en una residencia, escuela, guardería, producto alimenticio u otro sitio o producto ambiental puede tener consecuencias legales, financieras y de salud pública para el paciente y otras personas (p. ej., propietario del edificio, distrito escolar, productor de alimentos). Es prudente hablar sobre estas posibles consecuencias adversas y sobre las opciones de seguimiento con el paciente antes de continuar con una investigación.

En situaciones en las que el peligro de los pesticidas es significativo y muchas personas podrían verse afectadas, se puede presentar una solicitud al departamento de salud estatal para obtener la asistencia necesaria para una investigación de un brote de enfermedad. Si para la investigación del brote se necesitan más recursos que los que el departamento de salud estatal puede proporcionar, el departamento de salud estatal puede solicitar asistencia a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. En esa situación, incluso si el paciente del caso inicial se opone a revelar el peligro de los pesticidas a las autoridades de salud pública, los requisitos estatales de presentación de informes y las consideraciones primordiales de salud pública pueden exigir su notificación.

Consideraciones de salud pública

Los proveedores de atención de la salud deben reconocer y diagnosticar los casos de intoxicación por pesticidas para garantizar que los pesticidas no produzcan daños irrazonables a la salud humana. Los casos de una presunta intoxicación por pesticidas pueden conducir a la detección de nuevos peligros por pesticidas. Los profesionales de atención de la salud suelen ser los primeros en ver a un paciente con intoxicación que puede representar una prueba de un peligro de pesticidas nuevo o reemergente. Estos pacientes también pueden representar un brote de enfermedad avanzado.

Un brote de enfermedad se define como una tasa de enfermedad estadísticamente elevada en una población bien definida en comparación con una población estándar. Por ejemplo, en 2010, a dos trabajadores se les diagnosticó intoxicación por bromuro de metilo después de haber estado expuestos al bromuro de metilo durante varios meses mientras inspeccionaban productos agrícolas en una instalación de almacenamiento en frío de California. Se estaba utilizando bromuro de metilo para fumigar uvas importadas de Chile. Ambos trabajadores presentaban síntomas neurológicos profundos y concentraciones séricas de bromuro elevadas.

Pasos para investigar un brote de enfermedad

Confirmar el diagnóstico de los informes de casos iniciales (los casos "índice")

Identificar otros casos no reconocidos

Establecer una definición del caso

Caracterizar los casos por las características de persona, lugar y tiempo (p. ej., edad, raza, origen étnico, sexo, lugar dentro de una empresa o vecindario, cronograma de exposición y eventos de salud)

Delinear la incidencia de casos en función del tiempo (una curva epidémica)

Determinar si existe una relación dosis-respuesta (p. ej., presentación de casos clínicos más graves para personas con una mayor exposición)

Deducir una tasa de ataque y determinar si se logra significancia estadística (dividir el número de casos de incidentes por la cantidad de personas expuestas y multiplicar por 100 para obtener el porcentaje de la tasa de ataque)

Elementos presentados en una ficha de datos de seguridad de materiales (MSDS)

Identificación del material

Ingredientes y límites de exposición ocupacional

Datos físicos

Datos de incendio y explosión

Datos de reactividad

Datos de peligros para la salud

Procedimientos para derrames, fugas y eliminación

Datos de protección especiales

Precauciones y comentarios especiales

El médico de uno de estos trabajadores notificó al centro local de control de intoxicaciones, que a su vez notificó al DPR de California. El DPR de California llevó a cabo una investigación y descubrió que el bromuro de metilo alcanzaba concentraciones peligrosas en áreas cerradas durante el transporte y almacenamiento de las uvas fumigadas. Se notificaron estos hallazgos a las partes interesadas (p. ej., grupos de productos básicos, operadores de almacenes, USDA, EPA y la industria de productos agrícolas chilena), y se adoptaron medidas para reducir la exposición al bromuro de metilo.[8]

Las investigaciones de brotes de enfermedades se llevan a cabo para muchos tipos de exposiciones y eventos de salud, no solo aquellos en las áreas ambiental y ocupacional. Por lo general, se necesita la asistencia de expertos gubernamentales o universitarios porque la investigación puede requerir acceso a información, experiencia y recursos, además de los disponibles para el médico promedio. Los pasos involucrados en dicha investigación y los tipos de información que normalmente se recopilan en las etapas clínicas preliminares se describen en la lista de pasos para investigar un brote de enfermedad, en el margen de la página anterior. El médico debe ser consciente de que puede ser necesaria la investigación del brote cuando existen escenarios de exposición y enfermedad graves y generalizados. Para obtener más información sobre las investigaciones de brotes de enfermedades, consulte la literatura.[9, 10]

Por lo general, los médicos tienen prohibido compartir los datos de salud identificables sin el consentimiento del paciente. Sin embargo, se hace una excepción cuando la divulgación por parte del médico tiene fines de salud pública. La regla de privacidad de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico (HIPAA) equilibra la protección de la privacidad individual con la necesidad de proteger la salud pública. Esta regla de privacidad permite la divulgación de datos de salud identificables sin el consentimiento del paciente a las autoridades de salud pública autorizadas por la ley para recopilar o recibir información con el fin de prevenir o controlar enfermedades, lesiones o discapacidades (45 CFR 164.512[b]).[11] En otras palabras, cuando las autoridades estatales de salud pública necesitan datos de salud identificables para abordar una necesidad de salud pública, esta necesidad anula los requisitos de la regla de privacidad de la HIPAA para el consentimiento del paciente antes de compartir los datos.

RECURSOS

Fichas de datos de seguridad de materiales y etiquetas de los pesticidas

Además de los antecedentes del paciente, suele ser útil obtener más información sobre productos pesticidas sospechosos. Hay dos documentos que sirven de puntos de partida útiles para la identificación y evaluación de la exposición a pesticidas: la ficha de datos de seguridad de materiales (MSDS) y la etiqueta del pesticida.

Ficha de datos de seguridad de materiales (MSDS)

Conforme a la Norma de Comunicación de Peligros de la OSHA (29 CFR 1910.1200), todos los fabricantes de productos químicos deben proporcionar una MSDS para cada producto químico peligroso que producen o importan. Los empleadores deben conservar copias de las MSDS de todos los productos químicos utilizados en el lugar de trabajo y dejarlas a disposición de los trabajadores. Los elementos que se presentan en una MSDS se muestran en el margen.

Estos documentos suelen contener información muy limitada sobre los efectos para la salud, y se omiten algunos de los ingredientes químicos debido a consideraciones de secreto comercial. Basarse únicamente en una MSDS no es suficiente a la hora de tomar determinaciones médicas.

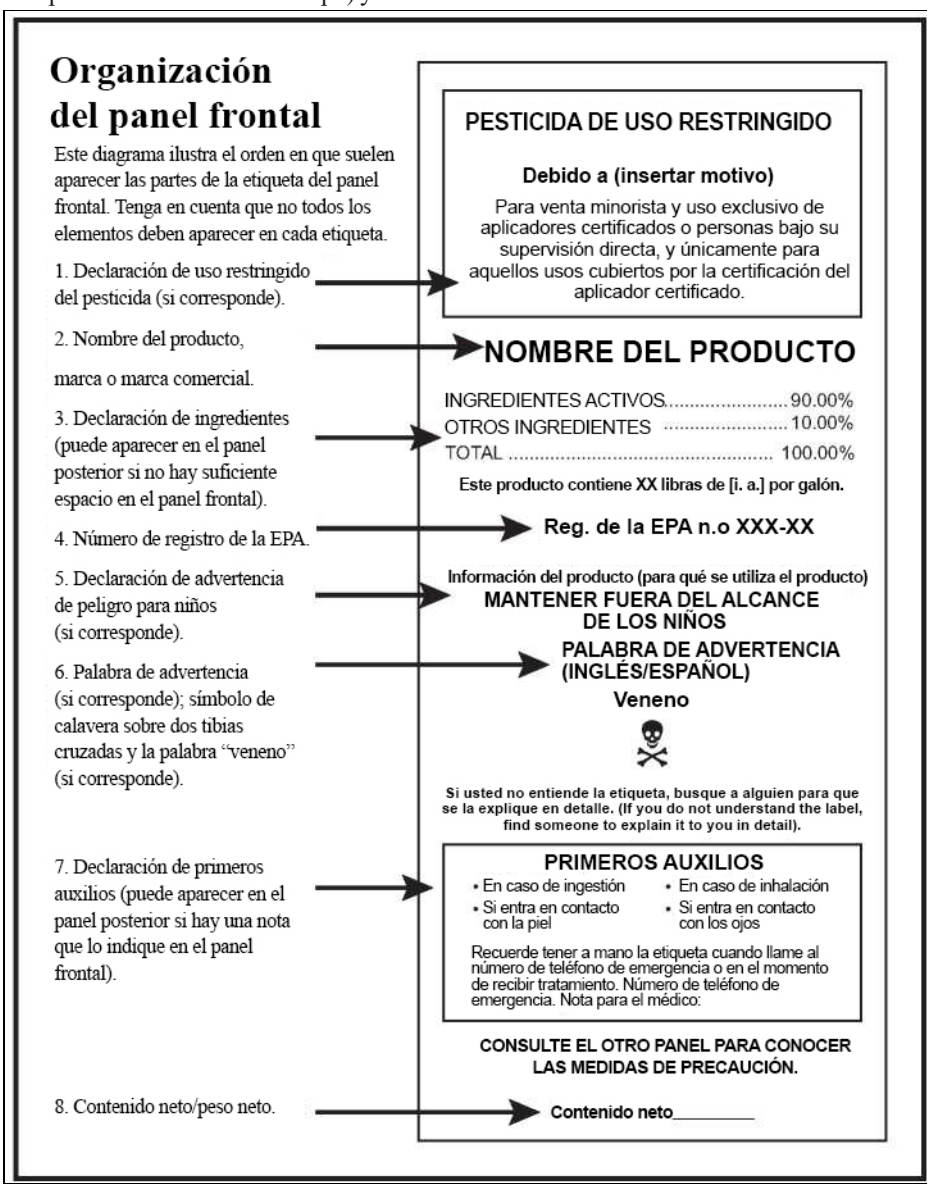
Etiqueta del pesticida

La EPA exige que todos los productos de pesticidas lleven etiquetas que proporcionen cierta información. Esta información ayuda a evaluar los efectos de los pesticidas en la salud y las precauciones necesarias. En la etiqueta del pesticida, se debe incluir la información presentada en la página siguiente. La organización general de la etiqueta

de un pesticida se ilustra en el esquema del panel frontal a continuación y en el esquema del panel posterior en la página siguiente.

Tenga en cuenta que, para algunos productos con usos múltiples (típicamente, productos agrícolas) o productos con envases muy pequeños, la EPA permite que cierta información, como las instrucciones de uso o los requisitos de protección de los trabajadores, se presente en un folleto adjunto en lugar de estar adherida al envase. El folleto forma parte de la etiqueta legal, que la EPA revisa y aprueba. Los elementos de la etiqueta más importantes relacionados con la seguridad, como la rotulación de advertencia, los ingredientes, las declaraciones de peligro, la declaración de tratamiento y el número de registro de la EPA, deben estar en el propio envase.

El número de registro de la EPA es muy útil cuando uno se comunica con la EPA para obtener información o cuando se llama a la línea directa del Centro Nacional de Información sobre Pesticidas (consulte la página 24). Las etiquetas de los productos pesticidas pueden diferir de un estado a otro en función de las consideraciones de comercialización o de otras consideraciones específicas del área. Además, las diferentes formulaciones de los mismos principios activos pueden dar lugar a información diferente en la etiqueta. La etiqueta del pesticida generalmente incluye información solo sobre los principios activos (no sobre los componentes inertes o de otro tipo) y rara vez contiene información sobre los efectos



Elementos requeridos en las etiquetas de pesticidas

Nombre del producto

Nombre y dirección del fabricante

Número de registro de la EPA

Principios activos

Declaraciones precautorias:

- Rotulación para indicar el peligro para las personas: "Peligro" (más peligroso), "Advertencia" y "Precaución" (menos peligroso)
- "Veneno" y su símbolo, si corresponde
- Advertencia de peligro para niños
- Declaración de tratamiento práctico (signos y síntomas de intoxicación, primeros auxilios, antídotos y nota para los médicos en caso de intoxicación)
- Peligros para los humanos y los animales domésticos
- Peligros para el medioambiente
- Peligros físicos o químicos

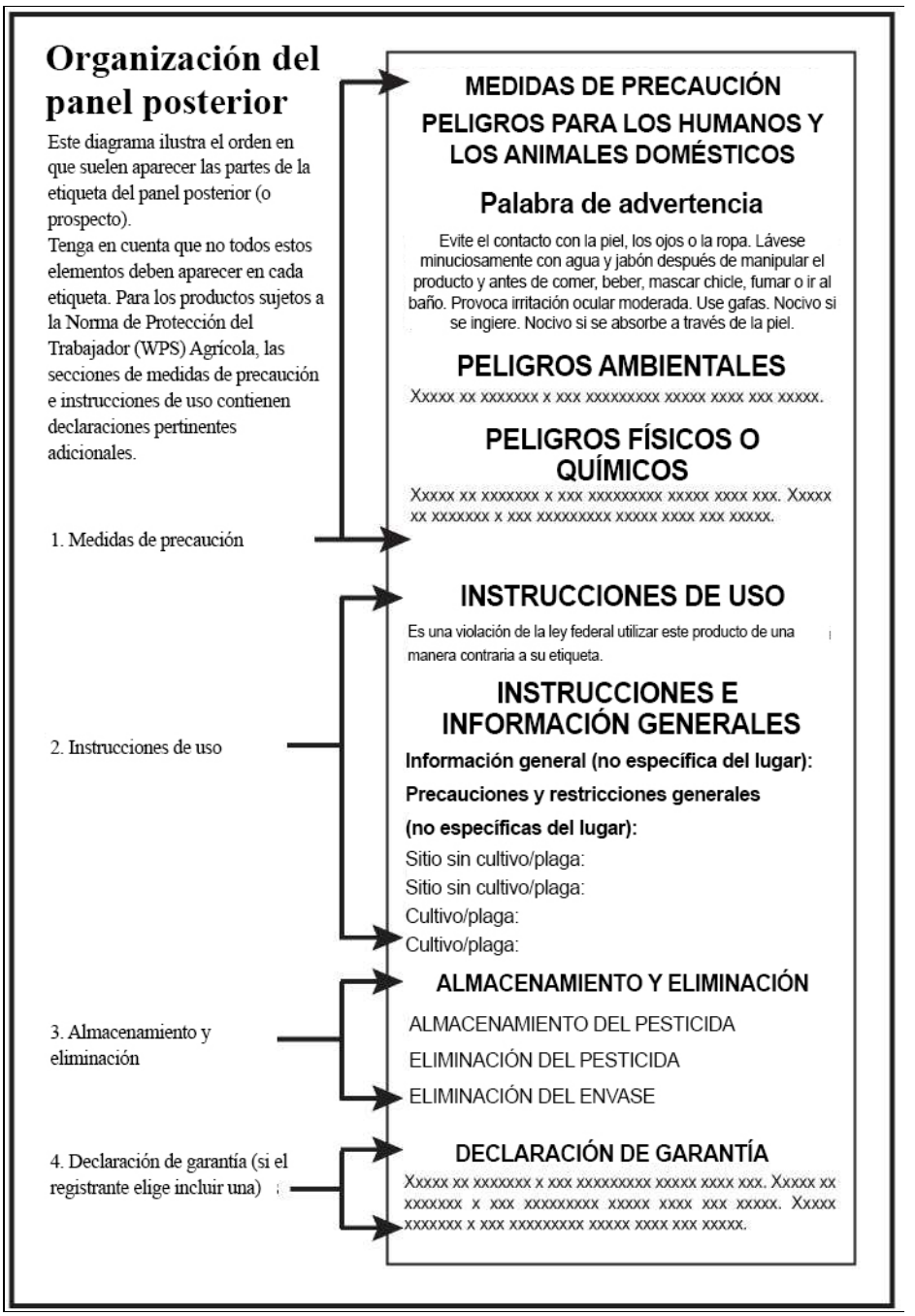
Instrucciones de uso

Contenido neto

Número de establecimiento de la EPA

Designación de la Norma de Protección del Trabajador (WPS), incluido el intervalo de entrada restringido y el equipo de protección personal requerido (solo para productos agrícolas, consulte la descripción de la WPS en la página 21)

crónicos para la salud (p. ej., cáncer y enfermedades neurológicas, reproductivas y respiratorias). Aunque a menudo se necesita más información, las etiquetas y el etiquetado de los pesticidas deben considerarse el primer paso para identificar y comprender los efectos de un pesticida determinado para la salud. En la Norma de Protección del Trabajador Agrícola, se proporciona la base legal para que los proveedores de atención de la salud obtengan del empleador el nombre del producto pesticida al que estuvo expuesto el paciente. Al solicitar esta información, el médico debe mantener confidencial el nombre del paciente siempre que sea posible.



Agencias federales de regulación

Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos

a. Oficina de Programas de Pesticidas

Desde su formación en 1970, la EPA ha sido la agencia líder en la regulación del uso de pesticidas conforme a la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas. Las disposiciones de la EPA incluyen el registro de todos los pesticidas utilizados en Estados Unidos, el establecimiento de intervalos de entrada restringidos (es decir, el intervalo de tiempo durante el cual las personas no deben ingresar o estar presentes en un área tratada con pesticidas, a menos que el individuo esté usando el equipo de protección personal adecuado), la especificación y aprobación de la información de la etiqueta, y el establecimiento de niveles aceptables de tolerancia a los alimentos y al agua (p. ej., los residuos). Además, la EPA trabaja en asociación con agencias estatales, territoriales y tribales para implementar dos programas de campo. En primer lugar, el programa de certificación y capacitación para aplicadores de pesticidas establece estándares nacionales para quienes aplican pesticidas de uso restringido, que actualmente son poco menos de 1 millón de personas. En segundo lugar, la Norma de Protección del Trabajador Agrícola protege a los trabajadores agrícolas y a las personas que manipulan pesticidas contra la exposición a pesticidas a través de capacitación, traslados en el campo, requisitos del equipo de protección y protocolos de descontaminación.

La autoridad para hacer cumplir los reglamentos sobre pesticidas de la EPA se delega a los estados. Las inquietudes sobre el incumplimiento de estos reglamentos generalmente pueden dirigirse a la agencia principal estatal (SLA) de pesticidas. La SLA de pesticidas reconocida por la EPA suele ser el departamento de agricultura estatal, pero en algunos estados y territorios, es otra agencia estatal (p. ej., la agencia estatal de protección ambiental). Para saber cuál es la SLA de pesticidas en su estado, visite el sitio web de la Asociación Estadounidense de Funcionarios de Control de Pesticidas (AAPCO) en *http://aapco.org/*. Si un trabajador desea denunciar una infracción relacionada con pesticidas a la SLA, pero teme posibles represalias por parte de la gerencia (p. ej., pérdida del empleo o medida disciplinaria), puede hacer una llamada anónima a la SLA. Tenga en cuenta que no todos los departamentos estatales de agricultura tienen reglamentos idénticos. Por ejemplo, solo California y el estado de Washington exigen que los empleadores obtengan pruebas de colinesterasa de los individuos que manipulan pesticidas agrícolas y aplican pesticidas que contienen compuestos inhibidores de la colinesterasa.

En cuanto a la contaminación por pesticidas en el agua, la EPA establece niveles máximos de contención exigibles. La EPA también trabaja conjuntamente con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y con el Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA) para controlar y regular los residuos de pesticidas y sus metabolitos en los alimentos y fármacos. La EPA establece límites de tolerancia para los pesticidas y sus metabolitos en productos agrícolas sin procesar.

b. Norma de Protección del Trabajador (WPS) Agrícola

Al reconocer que los empleados agrícolas necesitaban una mayor protección contra la exposición a pesticidas, la EPA promulgó 40 CFR 170, la Norma de Protección del Trabajador (WPS) Agrícola. La intención de este reglamento es proteger a los empleados agrícolas al eliminar o reducir la exposición a pesticidas, al mitigar las exposiciones que se producen, y al informar a los empleados agrícolas sobre los peligros de los pesticidas. La WPS se aplica a dos tipos de empleados en las industrias agrícola, de invernaderos, de viveros y forestal: (1) personas que manipulan pesticidas agrícolas (mezcladores, cargadores, aplicadores, personas que limpian o reparan los equipos, y marcadores de campo) y (2) trabajadores de campo que realizan tareas manuales (cultivadores o cosechadores). El reglamento no cubre a los empleados agrícolas dedicados a la producción ganadera. La WPS incluye requisitos que disponen que los empleadores agrícolas deben notificar a los empleados sobre las aplicaciones de pesticidas con anticipación, ofrecer capacitación básica sobre seguridad de pesticidas, proporcionar el equipo de protección personal necesario para el trabajo directo con pesticidas y observar

los tiempos del intervalo de entrada restringido (REI). Un aspecto que es de especial interés para los proveedores de atención de la salud es que en la WPS también se exige que los empleadores agrícolas cumplan con lo siguiente:

- Publiquen la dirección y el número de teléfono de un centro médico de emergencia en una ubicación central.
- Organicen el transporte inmediato desde el establecimiento agrícola hasta un centro médico para los trabajadores de campo o personas que manipulen pesticidas que se enfermen o se lesionen después de una exposición aguda a pesticidas relacionada con el trabajo.
- Proporcionen al trabajador o persona que manipule pesticidas expuestos y al personal médico el nombre del pesticida, el número de registro de la EPA, los principios activos, la información médica de la etiqueta, una descripción de cómo se utilizó el pesticida y cualquier otra información relevante sobre la exposición.

Administración de Salud y Seguridad Ocupacional

La Administración de Salud y Seguridad Ocupacional (OSHA) desempeña un papel menos importante que la EPA en la regulación de pesticidas. Mientras que la EPA tiene autoridad sobre los pesticidas en el hogar, el medioambiente y el lugar de trabajo, la OSHA tiene autoridad solo en el lugar de trabajo. Al igual que la EPA, la OSHA les permite a los estados hacer cumplir los reglamentos federales de la OSHA o su propia adaptación de los reglamentos federales (que deben contar con la aprobación de la OSHA federal y ser al menos tan estrictos como los reglamentos federales). Un total de 25 estados, Puerto Rico y las Islas Vírgenes tienen planes estatales aprobados por la OSHA. En los otros 25 estados, el cumplimiento de los reglamentos está a cargo de la OSHA federal.

La OSHA tiene menos responsabilidades en los lugares de trabajo agrícolas en comparación con los lugares de trabajo no agrícolas. Por ejemplo, las pequeñas granjas (que emplean a 10 o menos trabajadores no familiares y que no han tenido campos de trabajo temporales en los últimos 12 meses) están exentas de la aplicación de todas las reglas, reglamentos y normas de la OSHA *(http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=DIRECTIVES&p_id=1519).* Las únicas excepciones a esto son California, Oregón y Washington, donde los planes estatales aprobados por la OSHA hacen cumplir las reglas, reglamentos y normas de la OSHA en granjas de todos los tamaños. La OSHA está autorizada a inspeccionar las granjas con 11 o más empleados, pero generalmente deja a las agencias estatales delegadas por la EPA la aplicación de todas las actividades relacionadas con pesticidas en la agricultura basada en cultivos. Las actividades de aplicación de pesticidas asignadas a estas agencias estatales delegadas por la EPA incluyen la Norma de Protección del Trabajador, el cumplimiento de la información de la etiqueta de los pesticidas y el cumplimiento de los requisitos de registro, clasificación y etiquetado de pesticidas.

En el ámbito no agrícola, la OSHA tiene una jurisdicción más amplia respecto de la exposición a pesticidas en el lugar de trabajo. Todos los trabajadores involucrados en la fabricación de pesticidas están cubiertos por la OSHA, que ha establecido niveles de exposición permisibles para pesticidas seleccionados (p. ej., captán, carbarilo, carbofurano, clorpirifos, cloropicrina, 2,4-D, diazinón, propoxur y piretro). De manera similar a la opción de informar de forma anónima sospechas de exposición a pesticidas o casos de incumplimiento en la agricultura a la EPA o a la agencia principal estatal, un trabajador en un entorno no agrícola que teme posibles represalias puede informar de forma anónima un presunto incumplimiento respecto del uso de pesticidas a la OSHA.

Recursos de información sobre pesticidas

Oficina de Programas de Pesticidas de la EPA

La Oficina de Programas de Pesticidas (OPP) de la EPA es responsable de registrar los pesticidas y de regular su uso.

a. Programa de Seguridad para Trabajadores de Pesticidas. Dentro de la OPP, el Programa de Seguridad para Trabajadores de Pesticidas lleva a cabo una variedad de actividades regulatorias y de extensión destinadas a proteger a la fuerza laboral de pesticidas, incluidos los trabajadores agrícolas, personas que manipulan pesticidas y aplicadores de pesticidas. La EPA/OPP también lidera las Estrategias Nacionales para Proveedores de Atención de la Salud: Iniciativa sobre Pesticidas con el objetivo de mejorar la capacitación de los proveedores de atención de la salud relativa al reconocimiento, diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones por pesticidas entre quienes trabajan con pesticidas. Consulte el **Apéndice B**, ***Competencias clave para médicos***, para obtener más información. Los materiales de seguridad de pesticidas desarrollados a través del Programa de Seguridad para Trabajadores de Pesticidas, incluido este manual, se pueden solicitar en línea sin costo al Centro Nacional de Agricultura en:

http://www.epa.gov/agriculture/awor.html

Encontrará más información sobre las actividades del Programa de Seguridad para Trabajadores de Pesticidas en:

http://www2.epa.gov/pesticide-worker-safety

b. Búsqueda de sustancias químicas de pesticidas. La búsqueda de sustancias químicas de pesticidas fue creada por la EPA/OPP para permitirles a los usuarios encontrar fácilmente información, tales como decisiones de elegibilidad para un nuevo registro (RED), fichas informativas, revisiones científicas y medidas regulatorias sobre la sustancia química de interés. El sitio permite la búsqueda por nombre químico o principio activo (número de CAS o código PC) y se encuentra en el sitio web de pesticidas de la EPA, en **http://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?p=chemicalsearch:1**, o al hacer clic en el ícono de búsqueda de sustancias químicas en la página de inicio de pesticidas de la EPA.

Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

El NIOSH es la agencia federal responsable de realizar investigaciones sobre enfermedades y lesiones ocupacionales. El NIOSH investiga condiciones de trabajo potencialmente peligrosas a solicitud, hace recomendaciones sobre la prevención de enfermedades y lesiones en el lugar de trabajo, y brinda capacitación a profesionales de salud y seguridad ocupacional.

(800) 356-4674 o **http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html**

a. Centros de investigación, educación y prevención de enfermedades y lesiones agrícolas. El NIOSH ha financiado ocho centros de seguridad y salud agrícolas en todo el país. Estos centros realizan investigaciones y desarrollan programas de intervención destinados a prevenir enfermedades y lesiones ocupacionales de los trabajadores agrícolas y sus familias.

http://www.cdc.gov/niosh/agctrhom.html

b. Sistema de Notificación de Eventos Centinela de Riesgo Ocupacional (SENSOR): Pesticidas. La vigilancia de enfermedades y lesiones relacionadas con los pesticidas está diseñada para proteger al público al determinar la magnitud y las causas subyacentes de la sobreexposición a los pesticidas. La vigilancia también sirve como sistema de alerta temprana de cualquier efecto perjudicial no detectado en las pruebas de pesticidas de los fabricantes. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) del NIOSH y la EPA apoyan la vigilancia de enfermedades y lesiones relacionadas con pesticidas a través del programa del SENSOR: Pesticidas. En 2012, 11 estados participaban en el programa del SENSOR: Pesticidas. El éxito de estos sistemas estatales de vigilancia de intoxicaciones por pesticidas depende de que los proveedores de atención de la salud informen los casos de presuntas intoxicaciones por pesticidas. Encontrará más información sobre el programa del SENSOR: Pesticidas en el sitio web.

http://www.cdc.gov/niosh/topics/pesticides/

Centro Nacional de Información sobre Pesticidas

El Centro Nacional de Información sobre Pesticidas (NPIC) tiene su sede en la Universidad Estatal de Oregón y está patrocinado de manera cooperativa por la universidad y la EPA. El NPIC sirve como fuente de información objetiva sobre pesticidas con base científica en una amplia gama de temas relacionados con pesticidas, como el reconocimiento y tratamiento de las intoxicaciones por pesticidas, la información de seguridad, los efectos sobre la salud y el medioambiente, las referencias para la investigación de incidentes con pesticidas, el tratamiento de emergencia para humanos y animales, y los procedimientos de limpieza y eliminación. El NPIC también brinda una respuesta rápida en forma de asistencia técnica calificada a personas presuntamente afectadas de manera negativa por la exposición a pesticidas. Especialistas en pesticidas altamente calificados y un médico con amplia experiencia en toxicología de pesticidas responden adecuadamente a todas las consultas. Un servicio telefónico gratuito brinda información sobre pesticidas en inglés y español a personas que llaman en el territorio continental de Estados Unidos, Puerto Rico y las Islas Vírgenes. Además, se pueden enviar preguntas y comentarios sobre pesticidas a una dirección de correo electrónico. El sitio web (tanto en inglés como en español) tiene enlaces a otros sitios y bases de datos para obtener más información.

(800) 858-7378

(Horario de atención de la línea directa: de 6:30 a. m. a 3:30 p. m, hora estándar del Pacífico, de lunes a viernes, excepto feriados).

http://www.npic.orst.edu

Red de Médicos Migrantes

La Red de Médicos Migrantes fortalece la infraestructura y los servicios de atención de la salud para los migrantes y otras personas de bajos ingresos a través de capacitación y asistencia técnica a los médicos y las comunidades. Como socio de la Iniciativa sobre Proveedores de Atención de la Salud de la EPA, la MCN ayuda a los proveedores de atención primaria a reconocer, tratar y prevenir la exposición a pesticidas, y proporciona remisiones muy necesarias a especialistas ambientales y ocupacionales. En el sitio web de pesticidas de la MCN, se proporcionan herramientas y recursos clínicos, y materiales educativos para pacientes como parte de sus esfuerzos integrales de prevención de la exposición a pesticidas y respuesta a ella.

(512) 327-2017 o **http://www.migrantclinician.org**

http://www.migrantclinician.org/clinical_topics/pesticides.html

http://www.migrantclinician.org/clinical_topics/environmental-and-occupational-health.html

Asociación Estadounidense de Centros de Control de Intoxicaciones

La Asociación Estadounidense de Centros de Control de Intoxicaciones (AAPCC) es una organización nacional sin fines de lucro fundada en 1958. La AAPCC representa los centros de control de intoxicaciones de Estados Unidos y los intereses de la prevención y el tratamiento de intoxicaciones.

(800) 222-1212

(Acceso al centro de control de intoxicaciones local)

http://www.aapcc.org

Asociación de Clínicas Ambientales y Ocupacionales

La Asociación de Clínicas Ambientales y Ocupacionales (AOEC) es una red de más de 60 clínicas y más de 250 especialistas que facilita la prevención y el tratamiento de enfermedades y lesiones ambientales y ocupacionales.

(202) 347-4976 o **http://www.aoec.org**

Justicia para el Trabajador Agrícola

El Fondo de Justicia para el Trabajador Agrícola puede proporcionar una remisión adecuada a una red de servicios legales y grupos sin fines de lucro que representan a los trabajadores agrícolas de forma gratuita.

(202) 776-1757 o **http://www.farmworkerjustice.org**

Bases de datos de información sobre pesticidas

Departamento de Regulación de Pesticidas de California Programa de Vigilancia de Enfermedades por Pesticidas

Desde 1971, la ley de California exige que los médicos informen cualquier enfermedad o afección que sepan o tengan motivos para creer que se debe a la exposición a pesticidas. El Departamento de Regulación de Pesticidas (DPR) de California recopila estos informes en su Programa de Vigilancia de Enfermedades por Pesticidas. Para complementar los informes médicos, el DPR coopera con el Departamento de Salud Pública de California y con el Departamento de Relaciones Industriales de California para buscar documentos de compensación para trabajadores por discapacidad relacionada con pesticidas. Más recientemente, el DPR ha celebrado un contrato con el Sistema de Control de Intoxicaciones de California para ayudar a los médicos a cumplir con su responsabilidad de informar. A partir de 2011, una ley exige que los laboratorios clínicos envíen al DPR los resultados de las pruebas de colinesterasa realizadas para evaluar la exposición a pesticidas. Los comisionados de agricultura del condado (CAC) investigan cada caso identificado y envían informes de sus hallazgos al DPR. Los científicos del Programa de Vigilancia de Enfermedades por Pesticidas revisan, evalúan y resumen todos los informes recibidos de los CAC, y trabajan para integrar los informes de colinesterasa. Los datos de este programa y de otros (incluido el uso de pesticidas, las etiquetas de productos, la aplicación de la ley, el IPM escolar, entre otros) se pueden obtener en el sitio web.

http://www.cdpr.ca.gov/dprdatabase.htm

Servicio Nacional de Recuperación de Información sobre Pesticidas (NPIRS)

El Sistema Nacional de Recuperación de Información sobre Pesticidas (NPIRS) recibe fondos de la EPA para mantener una base de datos de información sobre pesticidas. El NPIRS proporciona información de registro disponible públicamente sobre unos 90 000 pesticidas registrados por la EPA. Los datos incluyen número y nombre del producto, número y nombre de la empresa, fecha de registro, fecha y motivo de cancelación, fecha de las existencias presentes, y nombre y número de teléfono del gerente de producto. El NPIRS es administrado por el Centro de Sistemas de Información Regulatoria y Ambiental de la Universidad Purdue en West Lafayette, Indiana.

http://ppis.ceris.purdue.edu/

Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades

La Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR), que forma parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos, publica hojas informativas e información sobre pesticidas y otras sustancias tóxicas.

http://www.atsdr.cdc.gov/

Recopilación de datos sobre un paciente con exposición aguda a pesticidas

Cuando los pacientes presentan una intoxicación por pesticidas identificada, se recomienda el siguiente formato de recopilación de datos para guiar al médico sobre la información adecuada que debe obtener y sobre la evaluación de muestras y otros materiales apropiados.

1. Id. del paciente: nombre/edad/sexo/ocupación.
2. Síntomas y signos iniciales y posteriores.*
3. Nombre del pesticida y principios activos, su concentración, y número de registro de la EPA.
4. Fecha y hora en que se produjo la exposición.
5. Cómo se aplicó el pesticida, cuándo se aplicó y en qué cultivo o para qué uso.
6. Vías de exposición: dérmica, ocular, oral, respiratoria.
7. Qué cantidad del producto se ingirió, si se ingirió.
8. Circunstancias de exposición: intencionales o accidentales, ocupacionales o no ocupacionales.
9. Una descripción detallada de cómo se produjo la exposición.
10. Tratamiento recibido.
    a. Exposición de la piel:
        i. ¿Se lavó el área afectada? De ser así, ¿cuándo? En caso contrario, proceder con los procedimientos de descontaminación de la piel.
        ii. ¿Hubo alguna ropa contaminada?
        iii. De ser así, ¿se cambió de ropa?
    b. Exposición ocular:
        i. ¿Se irrigaron los ojos?
        ii. De ser así, ¿con qué y durante cuánto tiempo?
    c. Exposición digestiva:
        i. ¿Se utilizaron eméticos?
        ii. ¿Se utilizaron absorbentes?
        iii. ¿Se utilizó algún remedio casero (p. ej., agua, leche, jugo de limón)?
        iv. ¿Hubo emesis antes de la llegada?

Recopilación de datos sobre un paciente con exposición aguda a pesticidas, continuación

Materiales que se deben recopilar:

1. Una copia de la etiqueta del pesticida o una copia de la ficha de datos de seguridad de materiales (MSDS).
2. Una copia del registro de aplicación de pesticidas (mezcla en el tanque, concentración, etc.), si corresponde. Esta información debería poder proporcionarla el aplicador del pesticida o el productor.
3. 10 cc de sangre entera, anticoagulada con heparina sódica (refrigerar).
4. 5 cc de plasma anticoagulado con heparina sódica (refrigerar).
5. Una muestra de orina (etiquetar y congelar).
6. Cualquier ropa, casco o follaje contaminados del sitio. Colóquelos en una bolsa de plástico limpia y sellable; etiquételos, séllelos y congélelos.
7. Otras opciones:
    a. Residuos en las uñas. Si el trabajador manipuló el pesticida o materiales con residuos de pesticidas, es posible que se aloje algo de pesticida debajo de las uñas. Limpiar debajo de las uñas. Coloque los residuos en una bolsa de plástico limpia y sellable; etiquételos, séllelos y congélelos.
    b. Muestra de saliva. Algunos pesticidas se pueden detectar en la saliva. Solicite al paciente que escupa varias veces en un recipiente de vidrio o plástico limpio. Selle el recipiente, etiquételo y congélelo.
    c. Muestra de cabello, si la cabeza estuvo expuesta. Coloque la muestra en una bolsa de plástico limpia y sellable; etiquétela, séllela y congélela.
    d. Una toallita para la piel con un hisopo impregnado de etanol.
        i. Si es posible, limpie la piel contaminada. Utilice una toallita con alcohol recién abierta. Limpie un área de piel y, si es posible, calcule el tamaño del área limpiada y regístrelo en la etiqueta de la muestra. Trate de concentrarse en un área que probablemente haya sido contaminada durante la exposición.
        ii. Coloque la toallita en una bolsa de plástico limpia y sellable; etiquétela, séllela y congélela.

** En el caso de pacientes pediátricos, tenga en cuenta la ocupación de los padres y la apariencia del niño en comparación con su valor basal habitual. Es importante preguntar si el niño se comporta con normalidad; si tiene una marcha anormal, se tropieza o presenta ataxia; y si ha experimentado somnolencia excesiva, irritabilidad u otros cambios de personalidad.*

Desarrollado por Matthew C. Keifer, MD, MPH, Centro Nacional de Medicina Agrícola.

Referencias

1. Liebman AK, Rowland MM. To ask or not ask: The critical role of the primary care provider in screening for occupational injuries and exposures. *J Public Health Manag Pract.* 2009:15(2):173-5.
2. Levy BS, Wegman DH (eds). *Occupational and Environmental Health,* 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Phila. 2006. 847 pp.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Case studies in environmental medicine: taking an exposure history. 2008, 2011.* Accessed 10/12/12: http://www.atsdr.cdc. gov/csem/exphistory/docs/exposure_history.pdf.
4. Rowland MM, Liebman AK, Sudakin DL, Keifer MC. Learning Opportunities from the Reported Incident of Pesticide Poisoning. *Streamline*. 2006, 12(5):6.
5. Ashford NA. Workers' compensation. In: Rom WN, editor. *Environmental and Occupational Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins. 2007. pp 1712-19.
6. ACOEM. The seven ethical principals of occupational and environmental medicine. ACOEM: Elk Grove Village, IL. 2010. Available at http://www.acoem.org/codeofconduct. aspx.
7. Blank L, Kimball H, McDonald W, Merino J; ABIM Foundation; ACP Foundation; European Federation of Internal Medicine. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter 15 months later. *Ann Intern Med.* 2003;138:839-41.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Illnesses associated with exposure to methyl bromide-fumigated produce — California, 2010. MMWR. 2011;60:923-26.
9. Brooks SM, Gochfield M, Herzstein J, et al. *Environmental Medicine.* St. Louis, MO: Mosby Yearbook. 1995.
10. Steenland K. *Case Studies in Occupational Epidemiology.* New York: Oxford University Press. 1993.
11. Centers for Disease Control and Prevention. HIPAA Privacy Rule and Public Health: Guidance from the CDC and the U.S. Department of Health and Human Services. Available at http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/m2e411a1.htm.

Otras referencias

Blondell, J. Epidemiology of pesticide poisonings in the United States, with special reference to occupational cases. *Occup Med-C.* 1997; 12(2):209-20.

McCauley LA, Lazarev MR, Higgins G, Rothlein J, Muniz J, Ebbert C, et al. Work characteristics and pesticide exposures among migrant agricultural families: A community based research approach. *Environ Health Perspect.* 2001;109:533-538.

Stanbury M, Anderson H, Rogers P, Bonauto D, Davis L, Materna B, Rosenman K. Guidelines for Minimum and Comprehensive State-Based Public Health Activities in Occupational Safety and Health, DHHS Publication No. 2008-148. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH. 2008. Online at http://www.cdc.gov/niosh/docs/2008- 148

CAPÍTULO 3

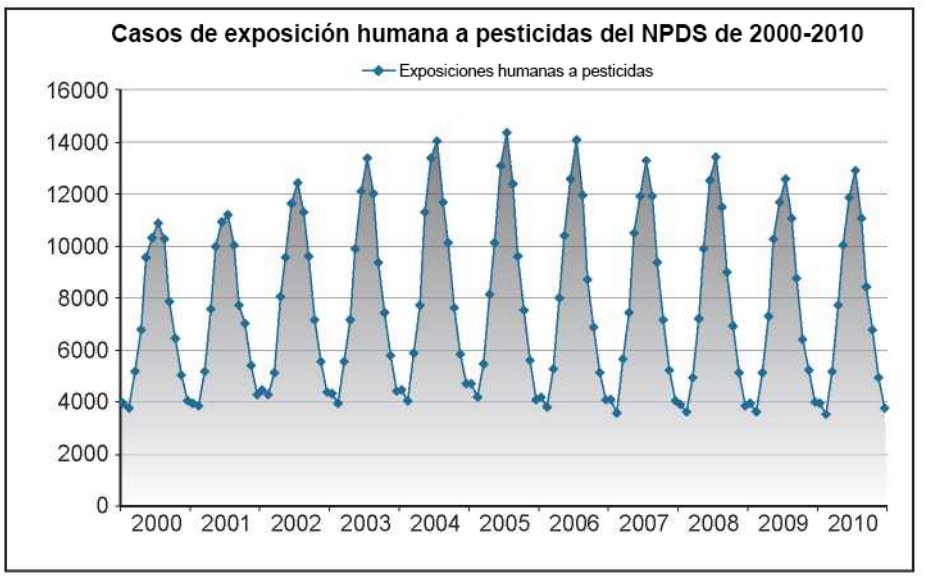
Principios generales sobre el tratamiento de las intoxicaciones agudas por pesticidas

Introducción

En este capítulo, se describen técnicas básicas de tratamiento que se aplican a la mayoría de las exposiciones agudas a pesticidas. Cuando se requieren consideraciones y tratamientos especiales para un pesticida en particular, se abordan por separado en el capítulo correspondiente.

Recuerde: trate al paciente, no el veneno. Los cuidados sintomáticos y de apoyo es la base del tratamiento. La intoxicación grave debe tratarse en una unidad de cuidados intensivos; preferentemente, se debe consultar al sector toxicológico, si está disponible. Es muy recomendable consultar con el centro regional de control de intoxicaciones. Su personal puede ayudar con recomendaciones de tratamiento o brindar consejos cuando no se necesita tratamiento con el fin de evitar intervenciones innecesarias y posiblemente perjudiciales.

La Asociación Estadounidense de Centros de Control de Intoxicaciones (AAPCC) mantiene el Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones (NPDS). El NPDS registra los datos de los 57 centros de intoxicaciones de Estados Unidos casi en tiempo real. En 2010, se notificaron al NPDS 2,4 millones de exposiciones de personas. De ellas, 90 037 (el 3,8 %) estuvieron expuestas a algún tipo de pesticida. En el siguiente gráfico, se muestra la variación estacional del período 2000-2010, con exposiciones pico en julio de cada año.



Descontaminación de la piel

La descontaminación debe realizarse simultáneamente con todas las medidas de reanimación y antídotos que sean necesarias para preservar la vida. Tenga cuidado de no quedar expuesto usted mismo ni de exponer a otros proveedores de atención a sustancias potencialmente contaminantes. Use equipo de protección (guantes, bata y gafas de seguridad) y lave las áreas expuestas de inmediato. Las personas que atiendan a la víctima deben evitar el contacto directo con ropa y fluidos corporales muy contaminados.

Coloque toda la ropa y los efectos personales contaminados en un contenedor adecuado. Si bien los guantes no brindarán una protección total contra toda la posible contaminación química, los guantes de caucho butílico generalmente brindan la mejor protección en comparación con los de látex y otros guantes quirúrgicos o de precaución. Si no hay guantes de caucho butílico disponibles, los guantes de nitrilo pueden ser una opción. Una doble capa de guantes aumentará la protección, pero disminuirá la destreza manual.[1]

Enjuague las áreas expuestas con abundante agua. Lávese cuidadosamente detrás de las orejas, debajo de las uñas y en los pliegues de la piel. Utilice jabón y champú en caso de contacto con sustancias aceitosas. Si el paciente presenta signos de debilidad, ataxia u otro deterioro neurológico, se le debe quitar la ropa, dar un baño completo y lavar el cabello mientras está recostado.

Descontaminación de los ojos

Las exposiciones oculares deben tratarse irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, los pacientes deben ser remitidos a un centro de atención de la salud para un examen oftálmico.

Protección de las vías respiratorias

Proteja las vías respiratorias y permita la respiración y la circulación. Aspire las secreciones orales utilizando un dispositivo de succión de gran diámetro si es necesario. Intube y ventile según sea necesario, especialmente si el paciente tiene depresión respiratoria o si parece obnubilado o presenta algún otro deterioro neurológico. Administre oxígeno según sea necesario para mantener una perfusión tisular adecuada. En el caso de intoxicaciones graves, puede ser necesaria la ventilación pulmonar mecánica durante varios días.

Hay un par de consideraciones especiales con respecto a ciertos pesticidas. En el caso de la intoxicación por **organofosforados** y **carbamatos**, es esencial una oxigenación tisular adecuada antes de administrar atropina. En el caso de la intoxicación por **paraquat** y **diquat**, el oxígeno está **contraindicado** en las primeras etapas de la intoxicación debido a la toxicidad progresiva del oxígeno en el tejido pulmonar. Consulte los capítulos específicos para obtener más detalles.

Descontaminación digestiva

Controle las convulsiones antes de intentar cualquier método de descontaminación digestiva.[2]

El **lavado gástrico** NO debe utilizarse de forma habitual para el tratamiento de la exposición a pesticidas y está contraindicado en intoxicaciones por ingestión de hidrocarburos. El lavado está indicado solo cuando un paciente ha ingerido una cantidad de veneno potencialmente mortal, y el procedimiento puede realizarse dentro de los 60 minutos posteriores a la ingestión. Incluso entonces el beneficio clínico no ha sido confirmado en estudios controlados.[2, 3] Los estudios de recuperación de intoxicaciones se han llevado a cabo principalmente con materiales sólidos como comprimidos. La recuperación informada de material a los 60 minutos en varios estudios fue del 8-32 %.[4, 5] Existes pruebas adicionales que indican que el lavado puede impulsar el material hacia el intestino delgado, lo que aumenta la absorción.[6] No hay estudios controlados sobre la recuperación de pesticidas mediante el uso de estos métodos.

Para realizar un lavado gástrico, se pasa una sonda orogástrica de gran calibre (36-40 francés para adultos, 24-28 francés para niños) por la boca hasta el estómago, y posteriormente, se administran pequeños volúmenes (200-300 ml en adultos, 10 ml/kg en niños) de solución salina o agua tibia (evite usar agua en niños, utilice solución salina en su lugar), que luego se drena con el objetivo de eliminar el veneno del estómago. Antes del lavado, el paciente debe tener abiertas las vías respiratorias o se lo debe intubar. No intente realizar un lavado en un paciente que haya ingerido venenos que puedan causar convulsiones o depresión rápida del SNC, a menos que se lo intube. Evalúe la correcta posición del paciente para colocar la sonda; debe estar en posición de decúbito lateral izquierdo. Coloque un monitor cardíaco y una oximetría de pulso. Utilice equipos de succión hasta que las

secreciones sean transparentes. El volumen de líquido devuelto debe ser el mismo que la cantidad instilada para evitar el desequilibrio de líquidos y electrolitos. Un lavado con desenlaces negativos o deficiente no descarta una ingestión significativa.

Algunas de las complicaciones del lavado gástrico son aspiración; desequilibrio de líquidos y electrolitos; lesión mecánica de la garganta, el esófago y el estómago; e hipoxia. El lavado está contraindicado en caso de ingestión de hidrocarburos, un disolvente frecuente utilizado en muchas formulaciones de pesticidas. Por lo tanto, en la mayoría de las exposiciones a pesticidas, no se debe realizar un lavado gástrico. Las contraindicaciones del lavado gástrico se muestran en la tabla adyacente.

CONTRAINDICACIONES DEL LAVADO GÁSTRICO[2]	
1	Pacientes con vía aérea desprotegida
2	Pacientes con nivel de conciencia disminuido sin intubación
3	Pacientes que hayan ingerido fármacos que puedan provocar una depresión brusca del SNC o convulsiones y que no hayan sido intubados
4	Pacientes que han ingerido sustancias corrosivas: ácidas o alcalinas
5	Pacientes que han ingerido hidrocarburos y tienen un riesgo elevado de aspiración
6	Pacientes con riesgo de hemorragia o perforación digestiva debido a una cirugía reciente o afecciones médicas como la coagulopatía

Los **catárticos** NO cumplen ninguna función en el tratamiento de pacientes intoxicados y NO se recomiendan para la descontaminación del tubo digestivo. Las dosis repetidas de catárticos pueden causar desequilibrios de líquidos y electrolitos, especialmente en niños. [7]

Los catárticos salinos incluyen citrato de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de sodio e hidróxido de magnesio. Los catárticos osmóticos aumentan el contenido de agua y peso de las heces. El sorbitol es un azúcar alcohol que funciona como catártico osmótico y que se metaboliza lentamente en los humanos. El sorbitol a menudo se combina con carbón para mejorar el sabor y ocultar el carácter arenoso del carbón. Los catárticos, que anteriormente se administraban junto con el carbón, tenían como objetivo disminuir la absorción de venenos al acelerar el movimiento del complejo carbón-veneno a través del intestino, lo que provocaba la evacuación intestinal. No se recomienda el uso de sorbitol en pacientes con intoxicación por organofosforados, carbamatos o arsenicales, que generalmente causan diarrea profusa, ni en pacientes con intoxicación por diquat o paraquat, que pueden provocar íleo.

Las contraindicaciones para el uso de catárticos incluyen ruidos intestinales ausentes, traumatismo o cirugía abdominal, o perforación u obstrucción intestinal. Los catárticos también están contraindicados en caso de depleción de volumen, hipotensión, desequilibrio electrolítico o ingestión de una sustancia corrosiva.[7] Una revisión de 2004 de un informe expositivo de 1997 sobre catárticos determinó que no había nuevas pruebas que ameritaran un cambio en las conclusiones de 1997.[8]

El **carbón activado** es un adsorbente eficaz para muchos casos de intoxicación. Los estudios clínicos con voluntarios sugieren que reduce la cantidad de veneno absorbido si se administra dentro de los 60 minutos posteriores a la ingestión.[9] No hay datos suficientes para respaldar o excluir su uso si el tiempo desde la ingestión es prolongado, aunque algunos venenos que son menos solubles pueden adsorberse después de los 60 minutos.

Casi todos los ensayos clínicos con carbón se han llevado a cabo con venenos distintos de los pesticidas. Hay pruebas que indican que el carbón activado adsorbe bien el paraquat.[10, 11, 12, 13] Mediante los datos *in vitro*, se demostró que el ácido bórico es bien adsorbido por el carbón.[14] El carbón ha resultado eficaz en casos de intoxicación por otros pesticidas. Existen datos *in vitro* que evaluaron el efecto del herbicida 2,4-D, aunque el propósito del estudio clínico fue evaluar la adsorción ambiental del carbón. No se simuló en un entorno gástrico, por lo que los datos no reflejan estrictamente un efecto en la intoxicación humana.[15]

Dosis de carbón activado

Es difícil determinar la dosis exacta, ya que los estudios clínicos se llevan a cabo en animales o en humanos con una cantidad confirmada del pesticida ingerido. Se recomiendan las siguientes dosis.[16]

- ***Bebés de hasta 1 año: 10-25 g o 0,5-1,0 g/kg***
- ***Niños de 1 a 12 años: 25-50 g o 0,5-1,0 g/kg***
- ***Adolescentes y adultos: 25-100 g***

Administrar carbón como una suspensión acuosa. Solicítele a la víctima que trague el adsorbente. El tratamiento antiemético ayuda a controlar los vómitos en adultos o en niños mayores. Como alternativa, se puede administrar carbón activado a través de una sonda orogástrica o diluirse con agua y administrarse lentamente a través de una sonda nasogástrica. La administración repetida de carbón u otro absorbente cada 2-4 horas puede ser beneficiosa tanto en niños como en adultos. No se deben administrar dosis repetidas de carbón activado si el intestino está atónico. El uso de carbón sin protección de las vías respiratorias está contraindicado en pacientes con deterioro neurológico.

El carbón debe utilizarse con precaución en casos de intoxicación por organofosforados, carbamatos y organoclorados si se preparan en una solución de hidrocarburos, ya que esto aumentará el riesgo de aspiración.

El carbón activado en dosis única no debe utilizarse con frecuencia para el tratamiento de pacientes intoxicados. El carbón parece ser más eficaz dentro de los 60 minutos posteriores a la ingestión, y se puede considerar su uso durante este período. Aunque se puede considerar el uso 60 minutos después de la ingestión, no hay pruebas suficientes para respaldar o excluir su uso durante este período. A pesar de una mejor unión de los venenos en 60 minutos, solo existe un estudio clínico que sugiere que hay mejores desenlaces clínicos.[17]

El carbón activado está contraindicado en vías respiratorias desprotegidas, en un tubo digestivo que no está anatómicamente intacto y cuando el tratamiento con carbón puede aumentar el riesgo de aspiración, como cuando se ha ingerido un pesticida a base de hidrocarburos.[9] Un informe expositivo de 2004 de la Academia Estadounidense de Toxicología Clínica (AACT) revisó los datos desde que se publicó su declaración de 1997 y esencialmente reiteró la posición de esas guías.[8] Después del informe expositivo de la AACT de 2004, se publicó un ensayo clínico controlado aleatorizado de dosis múltiples de carbón llevado a cabo en Sri Lanka. En este estudio clínico, no se encontró una diferencia en la mortalidad entre los dos grupos, y los investigadores concluyeron que el uso frecuente de dosis múltiples de carbón activado no podría recomendarse en las zonas rurales de Asia-Pacífico.[18]

Históricamente, se administraba **jarabe de ipecacuana** a los pacientes para inducir la emesis, tanto antes de la remisión al servicio de urgencias como al llegar a este. Se utilizó jarabe de ipecacuana como intervención para prevenir la remisión a centros de salud en caso de ingestiones leves. La ipecacuana se ha utilizado como emético desde la década de 1950. En un estudio clínico con una población pediátrica, la administración de jarabe de ipecacuana causó emesis en 30 minutos en el 88 % de los niños.[19] En la mayoría de los ensayos clínicos, se utilizan agentes ingeridos en forma de comprimido, como el ácido acetilsalicílico,[5, 20] acetaminofén,[21] ampicilina[22] y múltiples tipos de comprimidos.[23] No se llevaron a cabo ensayos clínicos con pesticidas. En 2010, el Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones de la Asociación Estadounidense de Centros de Control de Intoxicaciones (AAPCC) informó más de 2,4 millones de exposiciones humanas, y se administró jarabe de ipecacuana en solo 359 de ellas (el 0,02 %).[24] Esta fue una disminución significativa con respecto a 2009, cuando se administró jarabe de ipecacuana para la descontaminación en solo 658 de las exposiciones humanas (el 0,03 %).[25]

En 1993, la Academia Estadounidense de Toxicología Clínica (AACT) recomendó que el jarabe de ipecacuana no se administrara con frecuencia a pacientes intoxicados en centros de atención de la salud. En las guías de la AACT de 1997, el jarabe de ipecacuana no se consideraba un tratamiento de primera línea.

En las guías, se indicó que los estudios clínicos no han demostrado ningún beneficio de su uso.[26] En una declaración de posición revisada posterior de 2004, se reconoció que no se requerían cambios en las recomendaciones de la declaración de 1997.[27]

En 2003, la Academia Estadounidense de Pediatría recomendó que el jarabe de ipecacuana no se utilizara como tratamiento domiciliario en niños que habían ingerido alguna sustancia tóxica. En la declaración de la política, también se recomendaba que la ipecacuana existente en los hogares debía eliminarse de forma segura.[28] Esta recomendación se reforzó en 2005 cuando la AAPCC publicó guías sobre el uso del jarabe de ipecacuana. La AAPCC concluyó que solo había circunstancias excepcionales en las que se debería considerar el uso de jarabe de ipecacuana. Tendrían que suceder todas las siguientes condiciones:

1. El jarabe de ipecacuana no debe estar contraindicado.
2. La intoxicación en cuestión supone un riesgo significativo de toxicidad para el paciente.
3. No hay ningún tratamiento de descontaminación digestiva alternativo disponible.
4. Hay una demora de más de 1 hora para llegar a un centro médico de emergencia.
5. El jarabe de ipecacuana no afectaría negativamente el tratamiento definitivo disponible en el hospital u otro centro médico.[29]

Es poco probable que el jarabe de ipecacuana alguna vez esté indicado para la descontaminación gástrica domiciliaria o prehospitalaria.

Tratamiento de las convulsiones

El lorazepam se reconoce cada vez más como la benzodiazepina de elección para las convulsiones únicas o múltiples inducidas toxicológicamente, aunque hay pocos informes sobre su uso con ciertos pesticidas. Con cualquier benzodiazepina u otro medicamento para el control de las convulsiones, se debe estar preparado para ayudar con la ventilación.

Dosis de lorazepam para el control de las convulsiones

- ***Adultos: Dosis de 2-4 mg por vía intravenosa durante 2-5 minutos. Repita si es necesario hasta un máximo de 8 mg en un período de 12 horas.***
- ***Adolescentes: Igual que la dosis para adultos, excepto que la dosis máxima es de 4 mg.***
- ***Niños menores de 12 años: 0,05-0,10 mg/kg por vía intravenosa durante 2-5 minutos. Repita si es necesario 0,05 mg/kg de 10-15 minutos después de la primera dosis, con una dosis máxima de 4 mg.***

PRECAUCIÓN: ***Esté preparado para ayudar con la ventilación pulmonar mecánica y para intubar al paciente endotraquealmente si se produce laringoespasmo o depresión respiratoria y si existe la posibilidad de que se produzca hipoxia. Controle al paciente por si se produce hipotensión y disritmias cardíacas. Recuerde también evaluar si hay hipoglucemia, alteraciones electrolíticas e hipoxia.***

En cuanto a los compuestos organoclorados, no se ha informado en la literatura sobre el uso de lorazepam. A menudo, se utiliza diazepam para esta y otras intoxicaciones por pesticidas.

Dosis de diazepam

- ***Adultos: 5-10 mg por vía intravenosa, repita cada 5-10 minutos hasta un máximo de 30 mg.***
- ***Niños: De 0,2 a 0,5 mg/kg por vía intravenosa cada 5 minutos hasta un máximo de 10 mg en niños mayores de 5 años y de 5 mg en niños menores de 5 años.***

El fenobarbital es una opción de tratamiento adicional para el control de las convulsiones.

Dosis de fenobarbital

- ***Bebés, niños y adultos: 15-20 mg/kg como una dosis de carga por vía intravenosa. Administre 5 mg/kg adicionales por vía intravenosa cada 15-30 minutos hasta un máximo de 30 mg/kg. El fármaco no debe administrarse a una velocidad superior a 1 mg/kg/minuto.***

Para el tratamiento de las convulsiones, la mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento habitual que consiste en benzodiazepinas y fenobarbital.

Tratamiento de las convulsiones refractarias

Estos pacientes necesitan tratamiento en cuidados intensivos y deben ser remitidos a un centro terciario.

Considere la perfusión de propofol en pacientes que continúan teniendo convulsiones a pesar de una dosis adecuada de benzodiazepinas o fenobarbital. Controle de cerca al paciente para evaluar la aparición del síndrome de infusión de propofol, insuficiencia cardíaca, rabdomiolisis, acidosis metabólica e insuficiencia renal, que pueden ser mortales.[30]

Dosis de propofol

- ***Bebés, niños y adultos: Comience con una inyección intravenosa rápida de 1 a 2 mg/kg. Continúe con una perfusión de 2 mg/kg/hora por vía intravenosa y ajuste la dosis según sea necesario para la sedación y para el control de las convulsiones.***

Referencias

1. OSHA. Hospital-Based Receivers of Victims from Mass Casualty Incidents Involving the Release of Hazardous Substances. 2005; http://www.osha.gov/dts/osta/bestpractices/first-receivers_hospital.pdf.
2. Vale JA, Kulig K. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(7):933-943.
3. Vale JA. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(7):711-719.
4. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS. Efficacy of ipecac-induced emesis, orogastric lavage, and activated charcoal for acute drug overdose. *Ann Emerg Med.* Aug 1987;16(8):838-841.
5. Danel V, Henry JA, Glucksman E. Activated charcoal, emesis, and gastric lavage in aspirin overdose. *Br Med J (Clin Res Ed).* May 28 1988;296(6635):1507.
6. Saetta JP, March S, Gaunt ME, Quinton DN. Gastric emptying procedures in the selfpoisoned patient: are we forcing gastric content beyond the pylorus? *J R Soc Med.* May 1991;84(5):274-276.
7. Barceloux D, McGuigan M, Hartigan-Go K. Position statement: cathartics. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(7):743-752.
8. Position paper: cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(3):243-253.
9. Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(7):721-741.
10. Idid SZ, Lee CY. Effects of Fuller's Earth and activated charcoal on oral absorption of paraquat in rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Aug 1996;23(8):679-681.
11. Nakamura T, Kawasaki N, Tamura T, Tanada S. *In vitro* adsorption characteristics of paraquat and diquat with activated carbon varying in particle size. *Bull Environ Contam Toxicol.* Mar 2000;64(3):377-382.
12. Gaudreault P, Friedman PA, Lovejoy FH, Jr. Efficacy of activated charcoal and magnesium citrate in the treatment of oral paraquat intoxication. *Ann Emerg Med.* Feb 1985;14(2):123-125.
13. Terada H, Miyoshi T, Imaki M, Nakamura T, Tanada S. Studies on *in vitro* paraquat and diquat removal by activated carbon. *Tokushima J Exp Med.* Jun 1994;41(1-2):31-40.
14. Oderda GM, Klein-Schwartz W, Insley BM. *In vitro* study of boric acid and activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1987;25(1-2):13-19.
15. Belmouden M, Assabbane A, Ichou YA. Adsorption characteristics of a phenoxy acetic acid herbicide on activated carbon. *J Environ Monit.* Jun 2000;2(3):257-260.
16. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(2):61-87.
17. Merigian KS, Woodard M, Hedges JR, Roberts JR, Stuebing R, Rashkin MC. Prospective evaluation of gastric emptying in the self-poisoned patient. *Am J Emerg Med.* Nov 1990;8(6):479-483.
18. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet.* Feb 16 2008;371(9612):579-587.
19. Robertson WO. Syrup of ipecac--a slow or fast emetic? *Am J Dis Child.* Feb 1962;103:136-139.
20. Curtis RA, Barone J, Giacona N. Efficacy of ipecac and activated charcoal/cathartic. Prevention of salicylate absorption in a simulated overdose. *Arch Intern Med.* Jan 1984;144(1):48-52.

21. McNamara RM, Aaron CK, Gemborys M, Davidheiser S. Efficacy of charcoal cathartic versus ipecac in reducing serum acetaminophen in a simulated overdose. *Ann Emerg Med.* Sep 1989;18(9):934-938.

22. Tenenbein M, Cohen S, and Sitar DS. Efficacy of ipecac-induced emesis, orogastric lavage, and activated charcoal for acute drug overdose. *Ann Emerg Med.* 1987;16:838-41.

23. Neuvonen PJ, Vartiainen M, Tokola O. Comparison of activated charcoal and ipecac syrup in prevention of drug absorption. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(4):557-562.

24. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* Dec 2011; 49(10):910- 941.

25. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* Dec 2010;48(10):979- 1178.

26. Krenzelok EP, McGuigan M, Lheur P. Position statement: ipecac syrup. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(7):699-709.

27. Position paper: Ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(2):133-143.

28. Poison treatment in the home. American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. *Pediatrics.* Nov 2003;112(5):1182-1185.

29. Manoguerra AS, Cobaugh DJ. Guideline on the use of ipecac syrup in the out-of-hospital management of ingested poisons. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(1):1-10.

30. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol.* Jun 2008;38(6):377-390.

Sección II

INSECTICIDAS

Piretrinas y piretroides • 38
Insecticidas organofosforados • 43
Insecticidas de carbamato de N-metilo • 56
Compuestos organoclorados • 63
Agentes biológicos e insecticidas de origen biológico • 70
Otros insecticidas y acaricidas • 80

ASPECTOS DESTACADOS

Fuertemente lipófilo

El piretro bruto es un alérgeno dérmico y respiratorio.

Se absorbe fácilmente por el tubo digestivo y por las membranas pulmonares.

Toxicidad relativamente baja para los mamíferos

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Dermatitis de contacto

Rinitis, asma

TRATAMIENTO

Antihistamínicos

Epinefrina para la anafilaxia según sea necesario

Corticosteroide tópico para la dermatitis de contacto

Lavado de ojos según sea necesario

Considere el vaciado gástrico o la adsorción de carbón.

CAPÍTULO 4

Piretrinas y piretroides

PIRETRINAS

El piretro es el extracto de oleorresina de las flores secas del crisantemo. El extracto contiene aproximadamente un 50 % de ingredientes insecticidas activos conocidos como "piretrinas". Los ésteres cetoalcohólicos de los ácidos crisantémico y piretroico se conocen como "**piretrinas**", "**cinerinas**" y "**jasmolinas**". Estos ésteres fuertemente lipófilos penetran rápidamente en muchos insectos y paralizan su sistema nervioso. Tanto el extracto de piretro bruto como las piretrinas purificadas se encuentran en varios productos comerciales, comúnmente disueltos en destilados de petróleo. Algunos se envasan en recipientes presurizados ("bombas contra insectos"), generalmente en combinación con los sinergistas butóxido de piperonilo y n-octil bicicloheptano dicarboximida. Los sinergistas retardan la degradación enzimática de las piretrinas. Los productos de piretro y piretrina se utilizan principalmente para el control de plagas en interiores. No son lo suficientemente estables a la luz y al calor como para permanecer como residuos activos en los cultivos. Los insecticidas sintéticos conocidos como "piretroides" (químicamente similares a las piretrinas) tienen la estabilidad necesaria para aplicaciones agrícolas. Los piretroides se abordan por separado a continuación.

Toxicología

El **piretro bruto** es un alérgeno dérmico y respiratorio, probablemente debido en mayor medida a ingredientes no insecticidas. Después de la exposición, se han producido dermatitis de contacto y reacciones respiratorias alérgicas (rinitis y asma).[1, 2] También se han informado casos de reacciones anafilácticas[3] y neumoníticas[4]. Los síntomas pulmonares pueden deberse a la inhalación de los vehículos de hidrocarburos de los insecticidas. Las piretrinas refinadas son probablemente menos alergénicas, pero parecen conservar algunas propiedades irritantes o sensibilizantes.

Las **piretrinas** se absorben a través del tubo digestivo y de las membranas pulmonares, pero solo un poco a través de la piel intacta. Son hidrolizadas eficazmente a productos inertes por las enzimas hepáticas de los mamíferos. Esta rápida degradación, combinada con una biodisponibilidad relativamente baja, quizá explica en gran parte su toxicidad relativamente baja para los mamíferos. Los perros alimentados con dosis extraordinarias presentan temblores, ataxia, dificultad para respirar y salivación. Rara vez se ha observado una neurotoxicidad semejante en humanos, incluso en personas que han tenido un contacto prolongado por el uso de piretrinas para el control de piojos del cuerpo o que han ingerido piretro como antihelmíntico.

En casos de exposición humana a productos comerciales, se debe tener en cuenta la posible función de otros tóxicos en los productos. Los sinergistas butóxido de piperonilo y n-octil bicicloheptano dicarboximida tienen un bajo potencial tóxico en humanos, lo cual se aborda con más detalle en el **Capítulo 19**, ***Pesticidas, disolventes y adyuvantes varios***. Sin embargo, los vehículos de hidrocarburos pueden tener una toxicidad significativa. Las piretrinas por sí mismas no inhiben las enzimas colinesterasas.

Confirmación de la intoxicación

Actualmente, no hay pruebas prácticas para los metabolitos de la piretrina o para los efectos de la piretrina en enzimas o tejidos humanos.

Tratamiento de la toxicosis por piretrina o piretro

1. Utilice antihistamínicos, que son eficaces para el tratamiento de la mayoría de las reacciones alérgicas. Las reacciones asmáticas graves, especialmente en personas con predisposición, pueden requerir la administración de agonistas 0 mediante inhalación o de corticosteroides sistémicos. Se debe evitar la exposición por inhalación en el futuro.
2. En el caso de las reacciones de tipo anafilaxia, use epinefrina subcutánea, epinefrina y soporte respiratorio según sea necesario.[3]
3. En el caso de la dermatitis de contacto, administre preparaciones tópicas de corticosteroides durante un período prolongado, según sea necesario, bajo la supervisión de un médico. Se debe evitar el contacto a futuro con el alérgeno.
4. Elimine la contaminación ocular enjuagando los ojos con abundante agua limpia o solución salina. Si la irritación persiste, se debe obtener atención oftalmológica especializada.
5. Trate las manifestaciones tóxicas causadas por otros ingredientes de acuerdo con sus respectivas acciones tóxicas, independientemente de los efectos relacionados con la piretrina.
6. Aunque la mayoría de las ingestiones de productos con piretrina presentan poco riesgo, si se ha ingerido una gran cantidad de material que contiene piretrina y se atiende al paciente dentro de 1 hora, se debe considerar el vaciamiento gástrico. Si se lo atiende más tarde, o si se realiza un vaciado gástrico, considere la administración de carbón activado como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

PIRETROIDES

Estos insecticidas sintéticos modernos son químicamente semejantes a las piretrinas naturales, pero los piretroides están modificados para aumentar la estabilidad en el entorno natural. En la actualidad, se utilizan ampliamente en la agricultura, en hogares y jardines, y para el tratamiento de enfermedades ectoparasitarias. Ha habido un uso cada vez mayor de estos agentes a medida que el uso de pesticidas organofosforados se vuelve más restringido.[5]

Toxicología

Aunque ciertos **piretroides** presentan una gran neurotoxicidad en animales de laboratorio cuando se administran por inyección intravenosa y algunos son tóxicos por vía oral, la toxicidad sistémica por inhalación y por absorción dérmica es baja. Si bien la absorción limitada puede explicar la baja toxicidad de algunos piretroides, la rápida biodegradación por las enzimas hepáticas de los mamíferos (hidrólisis y oxidación de ésteres) es probablemente el principal factor responsable de este fenómeno.[6, 7] Se ha demostrado que las ratas neonatales tienen una menor capacidad para metabolizar y excretar piretroides. Se ha informado que la LD_{50} para ratas destetadas con deltametrina es de 12 mg/kg, mientras que la LD_{50} en adultas es de aproximadamente 80 mg/kg. Con estas dosis, los niveles cerebrales de deltametrina al morir son equivalentes tanto en ratas destetadas como en ratas adultas.[8] La mayoría de los metabolitos de los piretroides se excretan rápidamente, al menos en parte, por los riñones.

Se han evaluado múltiples mecanismos y objetivos para determinar la toxicidad en los mamíferos. En concentraciones tan bajas como 10^{-10} M en sistemas *in vitro*, los piretroides alteran los canales de sodio y cloruro, y causan la liberación de norepinefrina. En concentraciones de alrededor de 10^{-7} M, se producen despolarización de la membrana y apoptosis, así como otros efectos celulares. En estudios con animales de laboratorio, esto da como resultado un estado de hiperexcitabilidad a exposiciones más bajas y, posteriormente, despolarización,

PRODUCTOS COMERCIALES

Aquacide

Black Flag

Chemsico

Evercide

Hot Shot Flea Killer

Prentox

Purge

Pyrocide Fogging Concentrate

Raid Ant & Roach Killer

Raid Fogger

Supra-Quick Flea & Tick Mist

Piretroides

ASPECTOS DESTACADOS

Baja toxicidad sistémica por inhalación y por vía dérmica

Sitios de acción: canales de sodio y cloruro, GABA, acetilcolina nicotínica, receptores periféricos de benzodiazepinas

El tipo I (p. ej., permetrina) generalmente no contiene un grupo ciano.

El tipo II (p. ej., cipermetrina, fenvalerato) siempre contiene un grupo ciano.

Las intoxicaciones agudas de tipo II son generalmente más graves.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Tipo I: temblor ligero, hiperexcitabilidad refleja

Tipo II: salivación intensa, hiperexcitabilidad, coreoatetosis

Puede incluir mareos, dolor de cabeza, fatiga, vómitos, diarrea.

Se puede informar escozor, ardor, picazón, hormigueo y entumecimiento de la piel.

Casos graves: edema pulmonar, convulsiones, coma

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva.

Trate las convulsiones según sea necesario.

bloqueo de la conducción y muerte celular a niveles muy elevados de exposición.[7] Además de los sitios de acción de los canales de calcio y sodio, muchos otros sitios descritos incluyen receptores GABA (consulte los efectos de tipo II a continuación), receptores nicotínicos de acetilcolina y receptores periféricos de benzodiazepinas. También se ha demostrado que alteran el transporte de electrones mitocondriales.[9]

Estos efectos discretos en diferentes niveles y la relativa resistencia de los mamíferos a estos agentes explican los síndromes típicos de la intoxicación humana. Sin embargo, se ha planteado la posibilidad de muerte neuronal con exposición prenatal o con dosis repetidas en adultos.[7] La posible disminución de la capacidad del feto para metabolizar estos agentes podría causar niveles más altos en el cerebro en desarrollo, con la consiguiente neurotoxicidad.

Los piretroides se dividen en dos tipos en función de los hallazgos clínicos en casos de sobredosis. Los piretroides de tipo I, como la **permetrina**, generalmente no contienen un grupo ciano, mientras que la mayoría de los piretroides de tipo II, como la **cipermetrina** y el **fenvalerato**, siempre lo contienen.[10] Ambos tipos muestran un marcado estímulo de liberación de catecolaminas desde las glándulas suprarrenales en casos de sobredosis. Esta liberación de epinefrina y norepinefrina produce síntomas simpáticos marcados.

Ha habido informes recientes de enfermedades causadas por estos agentes. En un informe de 466 episodios de enfermedades y lesiones relacionadas con nebulizadores de liberación total, se observa que 8 de los 10 principios activos más comúnmente informados en estos episodios son compuestos piretroides, lo que representa el 86 % de todos los episodios informados.[11] De estos casos, el 18 % se informó como de gravedad moderada y el 2 % se clasificó como de gravedad alta.

Signos y síntomas de intoxicación

Las intoxicaciones agudas de tipo II son generalmente más graves que las de tipo I.[10] Se ha descrito que la intoxicación de tipo I se caracteriza por temblor leve y por hiperexcitabilidad refleja. Con una intoxicación de tipo II, suelen presentarse salivación intensa, hiperexcitabilidad y coreoatetosis. Otros signos y síntomas de toxicidad incluyen sensación facial anormal, mareos, dolor de cabeza, fatiga, vómitos, diarrea e irritabilidad al sonido y al tacto. En casos más graves, se puede presentar edema pulmonar, fasciculaciones musculares, convulsiones y coma. Una ingestión grande (200 a 500 ml) de formulaciones concentradas puede provocar coma y convulsiones en 20 minutos. Los síntomas iniciales después de la ingestión incluyen eventos digestivos (p. ej., dolor abdominal, vómitos y diarrea) generalmente dentro de los 10 a 60 minutos. De 573 casos revisados en China, 51 incluyeron alteraciones de la conciencia y 34 incluyeron convulsiones. De esos 85 casos sintomáticos, solo 5 se debieron a la exposición ocupacional.[12]

Un informe de enfermedades en 27 trabajadores agrícolas y 4 socorristas se relacionó con la deriva del pesticida piretroide **ciflutrina**.[13] En este episodio, los síntomas informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza (96 %), náuseas (89 %), irritación ocular (70 %), debilidad muscular (70 %), ansiedad (67 %) y dificultad para respirar (64 %).[13]

Aparte de la toxicidad del sistema nervioso central, algunos piretroides causan parestesia grave cuando líquidos o materiales volátiles entran en contacto con la piel humana. Estos síntomas son más comunes con la exposición a los piretroides de tipo II que con los de tipo 1.[6] Las sensaciones se describen como escozor, ardor, picazón y hormigueo, que avanzan hasta el entumecimiento.[12, 14, 15] La piel del rostro parece ser la más comúnmente afectada, pero a veces se ven afectadas las manos, los antebrazos y el cuello. La sudoración, la exposición al sol o al calor, y la aplicación de agua potencian las sensaciones desagradables. A veces, el efecto parestésico se observa a los pocos minutos después de la exposición, pero es más común un retraso de 1-2 horas en la aparición de los síntomas.[14, 16] Las sensaciones rara vez persisten más de 24 horas.[7] Cuando se informan parestesias, se observa poca o ninguna reacción inflamatoria; se supone que el efecto resulta del contacto de los piretroides con las terminaciones nerviosas sensoriales de la piel. La reacción parestésica no es de naturaleza alérgica, aunque se han descrito sensibilización y respuestas alérgicas como un fenómeno

independiente de la exposición a piretroides. Sin embargo, las respuestas alérgicas son menos probables con los piretroides que con las piretrinas. La raza, el tipo de piel y la predisposición a las enfermedades alérgicas no afectan la probabilidad ni la gravedad de la reacción.

Las personas tratadas con permetrina por infestaciones de piojos o pulgas a veces experimentan picazón y ardor en el lugar de la aplicación, pero esto es principalmente una exacerbación de las sensaciones causadas por los propios parásitos y no es típico de la reacción parestésica descrita anteriormente.

Los piretroides no son inhibidores de la colinesterasa. Sin embargo, ha habido algunos casos en los que la intoxicación por piretroides se ha diagnosticado erróneamente como intoxicación por organofosforados debido a la aparición de signos semejantes.[7, 12] También hay informes de intoxicaciones mixtas en las que el diagnóstico inicial de intoxicación por organofosforados tuvo que ser reconsiderado cuando la respuesta a la atropina fue más rápida y completa de lo previsto.[16]

Confirmación de la intoxicación

Los metabolitos piretroides se pueden medir en la orina; sin embargo, esto no está disponible habitualmente para los pacientes con intoxicación aguda. Se han detectado los siguientes metabolitos en trabajadores expuestos: ácido cis- y trans-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico, ácido cis-3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico, ácido 3-fenoxibenzoico y ácido 4-fluoro-3-fenoxibenzoico.[17]

Tratamiento de la toxicosis por piretroides

Descontamine la piel rápidamente con agua y jabón, tal como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Si se producen efectos irritantes o parestésicos, consulte a un médico. Debido a que la volatilización de los piretroides aparentemente explica la parestesia que afecta el rostro, se deben tomar medidas significativas (ventilación, mascarilla protectora y capucha) para evitar el contacto del vapor con el rostro y los ojos. Las preparaciones de aceite de vitamina E (acetato de dl-alfa-tocoferilo) son excepcionalmente eficaces para prevenir y detener la reacción parestésica.[14, 18] Son seguras para su aplicación sobre la piel en condiciones de campo. El aceite de maíz es relativamente eficaz, pero los posibles efectos secundarios con el uso continuo lo hacen menos adecuado. La vaselina es menos eficaz que el aceite de maíz, y el óxido de zinc empeora la reacción.

Trate la contaminación ocular inmediatamente enjuagando los ojos durante un tiempo prolongado con abundante agua limpia o solución salina. Algunos compuestos piretroides pueden ser muy corrosivos para los ojos, por lo que se deben tomar medidas extraordinarias para evitar la contaminación ocular. Si la irritación persiste, se debe buscar atención oftalmológica profesional.

Si se han ingerido grandes cantidades de piretroides, especialmente cianopiretroides, y se atiende al paciente poco después de la exposición, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**. Según observaciones en animales de laboratorio[6] y humanos[12], la ingestión de grandes cantidades de aletrina, cismetrina, fluvalinato, fenvalerato o deltametrina sería lo que más probablemente genere manifestaciones neurotóxicas.

Si solo se han ingerido pequeñas cantidades de piretroide, o si se ha retrasado el tratamiento, administre carbón activado y un catártico por vía oral, ya que este probablemente sea el tratamiento óptimo. No administre un catártico si el paciente tiene diarrea o íleo.

PRODUCTOS COMERCIALES

En esta lista, se incluyen los nombres de varios piretroides que actualmente no se encuentran en producción comercial. Estos se incluyen porque es posible que se comercialicen en el futuro, si no en Estados Unidos, posiblemente en otros países.

aletrina (Pynamin)

bartrina*

bioaletrina (D-trans)

bioresmetrina*

biopermetrina*

cismetrina*

ciflutrina (Baythroid)

cipermetrina (Ammo, Barricade, CCN52, Cymbush, Cymperator, Cynoff, Cyperkill, Demon, Folcord, KafilSuper, NRDC 149, Polytrin, Siperin, Ripcord, Flectron, Ustadd, Cyrux, entre otros)

deltametrina (DeltaDust, DeltaGard, Suspend, Deltex, Decis)

dimetrina

fenotrina*

fenpropanato*

fenpropatrina (Danitol, Herald, Meothrin, Rody)

fenvalerato (Belmark, Sumicidin, Fenkill)

flucitrinato (Cybolt, Payoff, Fluent)

fluvalinato*

furetrina*

Continúa en la página siguiente.

Piretroides

PRODUCTOS COMERCIALES

continuación

permetrina (Ambush, Dragnet, Eksmin, Kafil, Permasect, Perthrine, Pounce, Pramex, Outflank, Talcord, entre otros)

ftaltrina*

resmetrina (Benzofuroline, Chrysron, Pynosect)

tetrametrina (Neopynamin)

tralometrina (Tralex, SAGA)

Nix y Elimite: cremas de permetrina aplicadas para controlar los ectoparásitos humanos

** No registrado en Estados Unidos.*

Trate las convulsiones como se describe en el **Capítulo 3**. Varios fármacos son eficaces para aliviar las manifestaciones neurotóxicas de los piretroides observadas en animales de laboratorio intoxicados deliberadamente, pero ninguno ha sido probado en intoxicaciones en humanos. Por lo tanto, se desconoce la eficacia y la seguridad en estas circunstancias. Además, es probable que los síntomas y signos neurotóxicos moderados se resuelvan espontáneamente.

Referencias

1. Moretto A. Indoor spraying with the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: effects on spraymen and inhabitants of sprayed houses. *Bull World Health Organ.* 1991 ;69(5):591-594.
2. Newton JG, Breslin AB. Asthmatic reactions to a commonly used aerosol insect killer. *Med J Aust.* Apr 16 1983; l(8):378-380.
3. Culver CA, Malina JJ, Talbert RL. Probable anaphylactoid reaction to a pyrethrin pedicu- locide shampoo. *ClinPharm.* Nov 1988;7(ll):846-849.
4. Carlson IE, Villaveces JW. Hypersensitivity pneumonitis due to pyrethrum. Report of a case. *JAMA.* Apr 18 1977;237(16):1718-1719.
5. Williams MK, Rundle A, Holmes D, et al. Changes in pest infestation levels, self-reported pesticide use, and permethrin exposure during pregnancy after the 2000-2001 U.S. Environmental Protection Agency restriction of organophosphates. *Environ Health Perspect.* Dec 2008;116(12):1681-I688.
6. Dorman DC, Beasley VR. Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. *Vet Hum Toxicol.* Jun 1991 ;33(3):238-243.
7. Ray DE, Fry JR. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. *Pharmacol Ther.* Jul 2006;lll(l):174-193.
8. Sheets LP, Doherty JD, Law MW, Reiter LW, Crofton KM. Age-dependent differences in the susceptibility of rats to deltamethrin. *Toxicol Appl Pharmacol.* May 1994;126(1): 186-190.
9. Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, et al. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology.* Feb 1 2002; 171 (l):3-59.
10. Ray DE, Forshaw PJ. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *JToxicol Clin Toxicol.* 2000;38(2):95-101.
11. Illnesses and injuries related to total release foggers—eight states, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Oct 17 2008;57(41): 1125-1129. Available on-line: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5741a3.htm, accessed 12-27-12.
12. He F, Wang S, Liu L, Chen S, Zhang Z, Sun J. Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Arch Toxicol.* 1989;63(l):54-58.
13. Worker illness related to ground application of pesticide—Kern County, California, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* May 5 2006;55(17):486-488.
14. Flannigan SA, Tucker SB, Key MM, et al. Synthetic pyrethroid insecticides: a dermatological evaluation. *Br J Ind Med.* Jun 1985;42(6):363-372.
15. Tucker SB, Flannigan SA. Cutaneous effects from occupational exposure to fenvalerate. *Arch Toxicol.* Nov 1983;54(3):195-202.
16. Tripathi M, Pandey R, Ambesh SP, Pandey M. A mixture of organophosphate and pyrethroid intoxication requiring intensive care unit admission: a diagnostic dilemma and therapeutic approach. *Anesth Analg.* Aug 2006;103(2):410-412, table of contents.
17. Leng G, Kuhn KH, Idel H. Biological monitoring of pyrethroid metabolites in urine of pest control operators. *Toxicol Lett.* Nov 1996;88(l-3):215-220.
18. Tucker SB, Flannigan SA, Ross CE. Inhibition of cutaneous paresthesia resulting from synthetic pyrethroid exposure. *Int J Dermatol.* Dec 1984;23(10):686-689.

CAPÍTULO 5

Insecticidas organofosforados

Los organofosforados (OP) son una clase de insecticidas, varios de los cuales son altamente tóxicos. Hasta el siglo XXI, se encontraban entre los insecticidas disponibles más utilizados. Actualmente, 36 de ellos están registrados para su uso en Estados Unidos, y todos pueden causar toxicidad aguda y subaguda. Los organofosforados se utilizan en la agricultura, los hogares, los jardines y las consultas veterinarias; sin embargo, en la última década, se suspendió el uso de varios OP notables, incluido el **paratión**, que ya no está registrado para ningún uso, y el **clorpirifos**, que ya no está registrado para uso doméstico. Todos comparten un mecanismo común de inhibición de la colinesterasa y pueden causar síntomas similares, aunque existen algunas diferencias dentro de la clase. Dado que comparten este mecanismo, la exposición al mismo organofosforado por múltiples vías o a múltiples organofosforados por múltiples vías puede provocar una toxicidad aditiva grave. Es importante comprender, sin embargo, que existe una amplia gama de toxicidad en estos agentes y una amplia variación en la absorción dérmica, lo que hace que la identificación específica del agente y el tratamiento individualizado sean muy importantes.

Toxicología

Los **organofosforados** envenenan los insectos y otros animales, incluidos pájaros, anfibios y mamíferos, principalmente mediante la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) en las terminaciones nerviosas. El resultado es una pérdida de la AChE disponible, de modo que el órgano efector queda sobreestimulado por el exceso de acetilcolina (ACh, la sustancia transmisora de impulsos) en la terminación nerviosa. La enzima es fundamental para el control normal de la transmisión de impulsos nerviosos desde las fibras nerviosas hasta las células del músculo liso y esquelético, las células secretoras, y los ganglios autónomos, y dentro del sistema nervioso central (SNC). Una vez que una proporción crítica de la masa de enzimas tisulares se inactiva mediante fosforilación, se manifiestan los síntomas y signos de intoxicación colinérgica.

En dosis suficientes, la pérdida de la función enzimática permite la acumulación de ACh periféricamente en las uniones neuroefectoras colinérgicas (efectos muscarínicos), uniones nervio-músculo esqueléticas y ganglios autónomos (efectos nicotínicos), así como a nivel central. En las uniones nerviosas colinérgicas con el músculo liso y con las células secretoras, la concentración elevada de ACh provoca contracción y secreción muscular, respectivamente. En las uniones del músculo esquelético, el exceso de ACh puede ser excitatorio (causar espasmos musculares), pero también puede debilitar o paralizar la célula al despolarizar la placa terminal. El deterioro del diafragma y de los músculos esqueléticos torácicos puede causar parálisis respiratoria. En el SNC, las concentraciones elevadas de ACh provocan alteraciones sensoriales y del comportamiento, falta de coordinación, depresión de la función motora, y depresión respiratoria. El aumento de las secreciones pulmonares junto con la insuficiencia respiratoria son las causas habituales de muerte por intoxicación por organofosforados. La recuperación depende en última instancia de la generación de nuevas enzimas en los tejidos críticos.

Los organofosforados se absorben eficazmente por inhalación y por ingestión. La penetración dérmica y la posterior absorción sistémica varían en función de los agentes específicos. Existe una variación considerable en la absorción relativa por estas diversas vías. Por ejemplo, la LD_{50} oral del **paratión** en ratas se encuentra entre 3-8 mg/kg, lo cual es bastante tóxico[1, 2] y esencialmente equivalente a la absorción dérmica con una LD_{50} de 8 mg/kg.[2] Por otro lado, la toxicidad de la **fosalona** es mucho más baja por vía dérmica que por vía oral, con una LD_{50} en ratas de 1500 mg/kg y de 120 mg/kg, respectivamente.[2] En general, es más probable que los agentes altamente tóxicos tengan una toxicidad dérmica más elevada que los agentes moderadamente tóxicos.

ASPECTOS DESTACADOS

Actúa mediante la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas.

Se absorbe eficazmente por inhalación y por ingestión.

La penetración/absorción dérmica varía.

Efectos muscarínicos, nicotínicos y sobre el SNC

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Dolor de cabeza, hipersecreción, espasmos musculares, náuseas, diarrea, vómitos

Taquicardia/bradicardia, broncoespasmo/broncorrea

Depresión respiratoria, convulsiones (especialmente pediátricas), pérdida del conocimiento

La miosis es a menudo un signo de diagnóstico útil.

Concentraciones disminuidas de AChE en los glóbulos rojos o de butirilcolinesterasa

TRATAMIENTO

Asegúrese de que las vías respiratorias estén despejadas.

Administre sulfato de atropina o glicopirolato.

Puede que se indique pralidoxima.

Descontamine en simultáneo.

CONTRAINDICADO

Morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas, reserpina

PRODUCTOS COMERCIALES

***Altamente tóxicos*[1]**

azinfós-metilo (Guthion, Gusathion)

bomil[2] (Swat)

carbofenotión (Trithion)

clorfenvinfós (Apaclor, Birlane)

clormefós[2] (Dotan)

clortiofós[2] (Celathion)

cumafós (Co-Ral, Asuntol)

cianofenfós[2] (Surecide)

demetón[3] (Syntox)

dialifor (Torak)

dicrotofós (Bidrin)

dimefox[2] (Hanane, Pestox XIV)

dioxatión (Delnav)

disulfotón[3] (Disyston)

endotión[2]

EPN

etil paratión (E605, Parathion, tiofos)

famfur[2] (Famfos, Bo-Ana, Bash)

fenamifós (Nemacur)

fenofosfón[2] (tricloronato, Agritox)

Continúa en la página siguiente.

[1] Los compuestos se presentan relativamente en orden de toxicidad descendente. Los organofosforados "altamente tóxicos" tienen valores de LD_{50} oral (rata) inferiores a 50 mg/kg; los agentes "moderadamente tóxicos" tienen valores de LD_{50} superiores a 50 mg/kg e inferiores a 500 mg/kg.

[2] Productos que ya no están registrados en Estados Unidos.

[3] Estos organofosforados son sistémicos: son absorbidos por la planta y translocados al follaje y, a veces, al fruto.

Hasta cierto punto, la aparición de intoxicación depende de la velocidad a la que se absorbe el pesticida. La degradación se produce principalmente por hidrólisis en el hígado, y las tasas de hidrólisis varían ampliamente de un compuesto a otro. En aquellos organofosforados cuya descomposición es relativamente lenta, puede ocurrir un almacenamiento temporal significativo en la grasa corporal. Algunos organofosforados, como el **diazinón**, el **fentión** y el **metilparatión**, tienen una significativa solubilidad en lípidos, lo que permite el almacenamiento en la grasa con toxicidad retardada debido a su liberación tardía.[3, 4] La toxicidad retardada también puede ocurrir de manera atípica con otros organofosforados, específicamente el **diclorofentión** y **demetón-metilo**.[5] Muchos organotiofosfatos se convierten fácilmente de tiones (P = S) a oxones (P = O). La conversión se produce en el medioambiente bajo la influencia del oxígeno y la luz, y en el cuerpo, principalmente por la acción de enzimas microsomales hepáticas. Los oxones son mucho más tóxicos que los tiones, pero los oxones se descomponen más fácilmente que los tiones. En última instancia, tanto los tiones como los oxones se hidrolizan en el enlace éster, lo que produce alquilfosfatos y grupos salientes, los cuales son de toxicidad relativamente baja. Se excretan o se transforman en el cuerpo antes de la excreción.

Después de la exposición inicial de la unión efectora y el organofosforado, el enlace enzima-fosforilo se fortalece por la pérdida de un grupo alquilo del aducto fosforilo. Este proceso se llama "envejecimiento". Entonces, el vínculo es esencialmente permanente. El tiempo de envejecimiento varía según el agente, y puede ocurrir en cuestión de minutos o días. En función del tiempo de envejecimiento del agente, alguna enzima acetilcolinesterasa fosforilada puede desfosforilarse (reactivarse) mediante un compuesto conocido como "oxima". La única oxima actualmente aprobada por la FDA en Estados Unidos es la pralidoxima. Otras oximas incluyen obidoxima y HI-6, que se han utilizado en Europa y en Asia. En función del agente, es posible que la reactivación de pralidoxima ya no sea posible después de un par de días,[6] aunque, en algunos casos, se ha observado una mejora con la administración de pralidoxima días después de la exposición.[7] Las oximas se han utilizado para la intoxicación por OP durante más de 50 años.[8] Sin embargo, persiste la controversia en cuanto a la eficacia de las oximas debido a las pruebas contradictorias y limitadas de su eficacia.[4, 9, 10]

En raras ocasiones, ciertos organofosforados han causado un tipo diferente de neurotoxicidad que consiste en daño a las fibras aferentes de los nervios periféricos y centrales, y asociados con la inhibición de la "esterasa diana de la neuropatía" (NTE). Ciertos organofosforados son excepcionalmente propensos a almacenarse en el tejido adiposo, lo que prolonga la necesidad de un antídoto durante varios días a medida que el pesticida almacenado se libera nuevamente a la circulación.[3, 4, 11] Este síndrome retardado se ha denominado "neuropatía retardada inducida por organofosforados" (OPIDN) y se manifiesta principalmente por debilidad o parálisis y parestesia de las extremidades.[12] La OPIDN afecta predominantemente a las piernas y puede persistir durante semanas o años. Solo unos pocos de los muchos organofosforados utilizados como pesticidas han sido implicados como causas de neuropatía retardada en humanos. En las guías de la EPA, se exige que los compuestos organofosforados y carbamatos que son pesticidas candidatos se prueben en especies animales susceptibles para detectar esta propiedad neurotóxica.

Además de los episodios de intoxicación aguda y de la OPIDN, se ha descrito un síndrome intermedio. Este síndrome ocurre después de la resolución de la crisis colinérgica aguda, generalmente entre 24-96 horas después de la exposición. Se caracteriza por paresia respiratoria aguda y debilidad muscular, principalmente en los músculos faciales, del cuello y de las extremidades proximales. Además, suele ir acompañado de parálisis de los nervios craneales y depresión de los reflejos tendinosos. Al igual que la OPIDN, este síndrome carece de síntomas muscarínicos y parece ser el resultado de una disfunción presináptica y postsináptica combinada de la transmisión neuromuscular. Los síntomas no responden bien a la atropina y a las oximas; por lo tanto, el tratamiento es principalmente de apoyo.[13, 14] Los compuestos más frecuentes implicados en este síndrome son la metilparationa, la fentiona y el **dimetoato**, aunque también se observó un caso con **etil paratión**.[4, 13]

Otras propiedades específicas de los organofosforados individuales pueden hacerlos más peligrosos de lo que se sugiere en los datos básicos de toxicidad. Ciertos organofosforados son excepcionalmente propensos a almacenarse en el tejido adiposo, lo que prolonga la necesidad de un antídoto durante varios días a medida que el pesticida almacenado se libera nuevamente a la circulación. Mediante estudios clínicos *in vitro* y en animales, se han demostrado efectos de potenciación o aditivos cuando se absorben dos o más organofosforados simultáneamente, lo que crea un efecto acumulativo.[15, 16] En estudios clínicos en animales, también se han demostrado efectos aditivos cuando los orgranofosfatos se combinan con otros pesticidas, incluidos herbicidas, carbamatos y piretroides.[17, 18, 19] En los estudios clínicos en animales, se ha demostrado un efecto protector de la toxicidad del fenobarbital, que induce la degradación hepática del pesticida.[1] La degradación de algunos compuestos a fosfato de trimetilo puede causar enfermedad pulmonar restrictiva.[20]

A finales de las décadas de 1950 y 1960, aparecieron varios informes en los que se sugería que se habían producido efectos a largo plazo después de exposiciones agudas y, a menudo, masivas. Los síntomas que las personas expuestas informan constantemente incluyen depresión, problemas de memoria y de concentración, irritabilidad, dolores de cabeza persistentes, y debilidad motora.[21, 22, 23] En estos casos raros y anecdóticos, los síntomas han persistido durante meses o años. Estos casos generaron hipótesis, y en consecuencia, se llevaron a cabo estudios epidemiológicos más amplios con un grupo expuesto y con un grupo de control, que también respaldaron la hipótesis de que una proporción de pacientes con intoxicación aguda por cualquier organofosforado pueden experimentar algunas secuelas neuropsiquiátricas a largo plazo. Los hallazgos incluyeron un rendimiento significativamente deficiente en una batería de pruebas neuroconductuales y neuropatía periférica específica de compuestos, en algunos casos. Las funciones específicas incluían problemas de memoria y de concentración, estado de ánimo deprimido, y neuropatía periférica. Estos hallazgos fueron sutiles y, en algunos casos, se detectaron solo en pruebas neuropsicológicas y no durante un examen neurológico.[24, 25, 26] Para obtener información sobre los efectos crónicos y a largo plazo de los OP, incluidos los efectos subagudos y la exposición a largo plazo sin intoxicación aguda, consulte el **Capítulo 21**, ***Efectos crónicos***.

Signos y síntomas de intoxicación

Los síntomas de intoxicación aguda por organofosforados se presentan durante la exposición o después de esta, en cuestión de minutos u horas, según el método de exposición. La exposición por inhalación causa la aparición más rápida de síntomas tóxicos, seguida de la vía oral y finalmente de la vía dérmica. Todos los signos y síntomas son de naturaleza colinérgica y afectan a los receptores muscarínicos, nicotínicos y del sistema nervioso central.[6] Los síntomas críticos en el tratamiento inicial son los síntomas respiratorios. A menudo, se observan fasciculaciones musculares suficientes y debilidad que requieren asistencia respiratoria, ya que puede producirse un paro respiratorio repentino. Puede producirse broncoespasmo y broncorrea, que producen opresión en el pecho, sibilancias, tos productiva y edema pulmonar. Esto puede impedir la correcta oxigenación del paciente. Una intoxicación potencialmente mortal se manifiesta por pérdida del conocimiento, incontinencia, convulsiones y depresión respiratoria. La principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria.

Generalmente, hay un componente cardiovascular secundario a los síntomas respiratorios. El signo cardiovascular clásico es la bradicardia, que puede avanzar hasta un paro sinusal. Sin embargo, puede presentarse taquicardia e hipertensión debido a la estimulación nicotínica (ganglios simpáticos).[27] Se ha informado miocardiopatía tóxica después de una intoxicación grave por sarín, un compuesto organofosforado perjudicial estructuralmente similar a los insecticidas.[28]

Algunos de los primeros síntomas informados con más frecuencia incluyen dolor de cabeza, náuseas, mareos e hipersecreción, el último de los cuales se manifiesta por sudoración, salivación, lagrimeo y rinorrea. Espasmos musculares, debilidad, temblores, falta de coordinación, vómitos, calambres abdominales y diarrea indican un empeoramiento de la intoxicación.

Productos comerciales altamente tóxicos

continuación

fensulfotión (Dasanit)

fonofos (Dyfonate, N-2790)

fostietan (Nem-A-Tak)

isofenfos (Amaze, Oftanol)

mefosfolano[2, 3] (Cytrolane)

metamidofos (Monitor)

metidatión (Supracide, Ultracide)

metil paratión (E601, Penncap-M)

mevinfós (Phosdrin, Duraphos)

mipafox[2] (Isopestox, Pestox XV)

monocrotofos (Azodrin)

forato (Thimet, Rampart, AASTAR)

fosfolano[2, 3] (Cyolane, Cylan)

fosfamidón (Dimecron)

protoato[2, 3] (Fac)

schradan[2] (OMPA)

sulfotep (Thiotepp, Bladafum, Dithione)

terbufos (Counter, Contraven)

pirofosfato de tetraetilo[2] (TEPP)

Moderadamente tóxicos[1]

acefato (Orthene)

bensulida (Betasan, Prefar)

bromofós-etilo[2] (Nexagan)

bromofós[2] (Nexion)

clorfoxim[2] (Baythion-C)

clorpirifos (Dursban, Lorsban, Brodan)

Continúa en la página siguiente.

Productos comerciales moderadamente tóxicos

continuación

crotoxifós (Ciodrin, Cypona)

crufomato[2] (Ruelene)

cianofos[2] (Cyanox)

citioato[2] (Proban, Cyflee)

DEF (De-Green, E-Z-Off D)

demetón-S-metilo[3] (Duratox, Metasystox-R)

diazinón (Spectracide)

diclofentión (VC-13 Nemacide)

diclorvos (DDVP, Vapona)

edifenfós[2]

EPBP[2] (S-Seven)

etión (Ethanox)

etoprop (Mocap)

etrimfos[2] (Ekamet)

fenitrotión (Accothion, Agrothion, Sumithion)

fentión (mercaptofos, Entex, Baytex, Tiguvon)

formotión[2] (Anthio)

heptenofos[2] (Hostaquick)

IBP (Kitazin)

iodofenfós[2] (Nuvanol-N)

isoxatión[2] (E-48, Karphos)

leptofós[2] (Phosvel)

Continúa en la página siguiente.

[1] Los compuestos se presentan relativamente en orden de toxicidad descendente. Los organofosforados "altamente tóxicos" tienen valores de LD_{50} oral (rata) inferiores a 50 mg/kg; los agentes "moderadamente tóxicos" tienen valores de LD_{50} superiores a 50 mg/kg e inferiores a 500 mg/kg.

[2] Productos que ya no están registrados en Estados Unidos.

[3] Estos organofosforados son sistémicos: son absorbidos por la planta y translocados al follaje y, a veces, al fruto.

La miosis suele ser un signo de diagnóstico útil, y el paciente puede informar visión borrosa u oscura. La ansiedad y la inquietud son prominentes. Hay algunos informes de movimientos coreiformes.[29, 30] Se han informado síntomas psiquiátricos que incluyen depresión, pérdida de memoria y confusión. La psicosis tóxica, que se manifiesta como confusión o comportamiento extraño, se ha diagnosticado erróneamente como intoxicación por alcohol.

Los niños suelen presentar un cuadro clínico ligeramente diferente del de los adultos. Se han publicado 4 series en las que se describen niños con intoxicación por insecticidas inhibidores de la colinesterasa. Algunos de los signos colinérgicos más típicos, como bradicardia, fasciculaciones musculares, lagrimeo y sudoración, fueron menos frecuentes. Las convulsiones (intervalo del 8-39 %) y los cambios en el estado mental, incluidos letargo y coma (intervalo del 55-100 %), fueron frecuentes en niños.[31, 32, 33, 34] En comparación, solo alrededor del 2-3 % de los adultos presentan convulsiones.[35, 36] Otros signos frecuentes en niños incluyen debilidad muscular flácida, miosis y salivación excesiva. En uno de los estudios clínicos, el 80 % de todos los casos fueron transferidos con un diagnóstico preliminar erróneo.[33] En otro estudio clínico, el 88 % de los padres inicialmente negaron tener antecedentes de exposición a organofosforados.[32] Consulte la sección anterior para obtener información sobre las características del síndrome intermedio y de la OPIDN.

Confirmación de la intoxicación

> ***PRECAUCIÓN:*** ***Si hay fuertes indicios clínicos de intoxicación aguda por organofosforados, trate al paciente inmediatamente. No espere la confirmación del laboratorio, que puede tardar días. La atención médica inicial debe basarse en el cuadro clínico.***

Mediante las muestras de sangre, se pueden medir las concentraciones plasmáticas de butirilcolinesterasa (pseudocolinesterasa) y de AChE en los glóbulos rojos.[37] La disminución de las actividades plasmáticas de la enzima acetilcolinersterasa en los glóbulos rojos o pseudocolinesterasa son indicadores bioquímicos generalmente disponibles de una absorción excesiva de organofosforados. En raras ocasiones, se han informado casos de toxicidad sintomática de organofosforados en los que las concentraciones iniciales de colinesterasa de los glóbulos rojos no eran bajas. En las pruebas posteriores, finalmente se demostraron concentraciones disminuidas de colinesterasa. Ciertos organofosforados pueden inhibir selectivamente la pseudocolinesterasa plasmática o la acetilcolinesterasa de los glóbulos rojos.[38] Se debe absorber una cantidad mínima de organofosforados para disminuir las actividades de la colinesterasa sanguínea, pero las actividades enzimáticas, especialmente la pseudocolinesterasa plasmática, pueden reducirse en dosis considerablemente más bajas que las necesarias para causar intoxicación sintomática. Una disminución del 20-30 % de la AChE puede indicar una intoxicación significativa por OP que, incluso sin síntomas, necesita tratamiento con antídotos. En casos graves, la enzima suele estar disminuida entre el 80-90 % de las concentraciones normales. El último grupo suele requerir dosis significativamente elevadas de atropina.[4, 37] La disminución enzimática suele ser evidente a los pocos minutos u horas de una absorción significativa de organofosforados. La disminución de la enzima plasmática generalmente persiste desde varios días hasta algunas semanas; es posible que la actividad enzimática de los glóbulos rojos no alcance su mínimo durante varios días y, por lo general, permanece disminuida durante más tiempo, a veces de 1-3 meses, hasta que una nueva enzima reemplaza a la inactivada por el organofosforado. Los límites inferiores de las concentraciones de colinesterasa varían en función del laboratorio y de los métodos, por lo que los médicos deben interpretar las concentraciones basándose en los intervalos de referencia dados. Los pacientes con signos clínicos de toxicidad, acompañados de concentraciones disminuidas de AChE entre el 20-50 %, deben tratarse como se describe en la sección de tratamiento.

En determinadas condiciones, las actividades de la colinesterasa plasmática y de los glóbulos rojos están disminuidas en ausencia de inhibición química. Aproximadamente el 3 % de las personas tienen concentraciones plasmáticas bajas de pseudocolinesterasa determinadas genéticamente. Estas personas son particularmente vulnerables a la acción del fármaco paralizante muscular succinilcolina, que a menudo

se administra a pacientes quirúrgicos, pero no a los organofosforados. Los pacientes con hepatitis, cirrosis, desnutrición, alcoholismo crónico y dermatomiositis presentan una actividad de colinesterasa plasmática baja. Una serie de sustancias tóxicas, en particular la cocaína, el disulfuro de carbono, las sales de benzalconio, los compuestos orgánicos de mercurio, las ciguatoxinas y las solaninas, pueden reducir la actividad de la pseudocolinesterasa plasmática. El embarazo precoz, los anticonceptivos orales y la metoclopramida también pueden provocar cierta disminución. La acetilcolinesterasa de los glóbulos rojos tiene menos probabilidades que la enzima plasmática de verse afectada por otros factores además de los organofosforados. Sin embargo, se reduce en ciertas afecciones raras que dañan la membrana de los glóbulos rojos, como la anemia hemolítica.

Los alquilfosfatos y fenoles en los que se hidrolizan los organofosforados en el cuerpo a menudo pueden detectarse en la orina durante la absorción del pesticida y hasta aproximadamente 48 horas después. Estos análisis a veces son útiles para identificar y cuantificar el pesticida real al que han estado expuestos los trabajadores. Los análisis de alquilfosfato y fenol en orina pueden demostrar la absorción de organofosforados en dosis más bajas que las necesarias para disminuir la actividad de la colinesterasa y en dosis mucho más bajas que las necesarias para producir síntomas y signos. Su presencia puede deberse simplemente a la presencia de organofosforados en la cadena alimentaria. Estos metabolitos se encuentran entre los numerosos metabolitos químicos medidos en una muestra de Estados Unidos a través de la Encuesta Nacional de Educación sobre Salud y Nutrición (NHANES) y se pueden encontrar en el Informe Nacional sobre la Exposición Humana a Productos Químicos Ambientales de los CDC.[39]

Por lo general, la detección de organofosforados intactos en la sangre no es posible excepto durante la absorción de una cantidad significativa o poco después. En general, los organofosforados no permanecen sin hidrolizar en la sangre más de unos pocos minutos u horas, a menos que la cantidad absorbida sea grande o que las enzimas hepáticas hidrolizantes estén inhibidas. Se debe obtener sangre para la prueba de colinesterasa como se describe anteriormente, pero no es factible ni práctico intentar realizar pruebas para detectar compuestos específicos. Puede resultar útil obtener una muestra de orina del paciente intoxicado y enviarla para la detección de metabolitos como se analizó en el párrafo anterior. En el caso de un paciente con una intoxicación desconocida, puede ser útil una muestra de orina congelada para realizar pruebas posteriores.

Tratamiento de la toxicosis por organofosforados

PRECAUCIÓN: ***Las personas que atiendan a la víctima deben evitar el contacto directo con ropa muy contaminada y con el vómito. Todos los cuidadores deben contar con el equipo de protección adecuado cuando entren en contacto con un paciente intoxicado por organofosforados. Use guantes de caucho mientras lava el pesticida de la piel y el cabello.***

1. Asegúrese de que las vías respiratorias estén despejadas. Intube al paciente y aspire las secreciones con un dispositivo de succión de gran diámetro si es necesario. Administre oxígeno mediante ventilación pulmonar mecánica si la respiración ha disminuido y mantenga al paciente con una FiO_2 alta. En caso de intoxicaciones graves, los pacientes deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos.
2. Administre sulfato de atropina por vía intravenosa o, si no es posible la inyección intravenosa, por vía intramuscular. Recuerde que la atropina se puede administrar a través de un tubo endotraqueal si el acceso intravenoso inicial es difícil de obtener. En función de la gravedad de la intoxicación, pueden ser necesarias dosis de atropina que van desde muy bajas hasta 300 mg por día o más,[40] o incluso una perfusión continua.[41, 42] (Consulte las dosis en la página siguiente).

Productos comerciales moderadamente tóxicos

continuación

malatión (Cythion)

merfós (Folex, Easy Off-D)

metiltritión[2], dimetoato (Cygon, DeFend)

naled (Dibrom)

oxidemetón-metilo[3] (Metasystox-R)

oxideprofos[2, 3] (Metasystox-S)

fencaptón[2] (G 28029)

fentoato[2] (dimefentoato, fentoato)

fosalona (Zolone)

fosmet (Imidan, Prolate)

foxim[2] (Baythion)

pirimifos-etilo[2] (Primicid)

pirimifos-metilo (Actellic)

profenofós (Curacron)

propetanfós (Safrotin)

propiltiopirofosfato[2] (Aspon)

pirazofós[2] (Afugan, Curamil)

piridafentión[2] (Ofunack)

quinalfós[2] (Bayrusil)

ronnel (Fenchlorphos, Korlan)

sulprofós[2] (Bolstar, Helothion)

temefós (Abate, Abathion).

tetraclorvinfós (Gardona, Apex, Stirofos)

tiometón[2] (Ekatin)

triazofós[2] (Hostathion)

triclorfón (Dylox, Dipterex, Proxol, Neguvon)

El objetivo del tratamiento con antídoto con atropina es antagonizar los efectos de las concentraciones excesivas de acetilcolina en órganos específicos que tienen receptores muscarínicos. La atropina no reactiva la enzima colinesterasa ni acelera la eliminación de organofosforados. Puede ocurrir un recrudecimiento de la intoxicación si las concentraciones tisulares de organofosforados permanecen elevadas cuando el efecto de la atropina desaparece, por lo que serán necesarias múltiples dosis. La atropina es eficaz contra las manifestaciones muscarínicas, pero es ineficaz contra las acciones nicotínicas, específicamente debilidad y espasmos musculares, y depresión respiratoria. A pesar de estas limitaciones, la atropina suele ser un agente que salva vidas en las intoxicaciones por organofosforados. Una respuesta favorable a una dosis de prueba de atropina puede ayudar a diferenciar la intoxicación por agentes anticolinesterásicos de otras afecciones.

Dosis de prueba de atropina

- ***Adultos**: 1 mg*
- ***Niños menores de 12 años: 0,01 mg/kg***

Sin embargo, tenga en cuenta que la falta de respuesta sin pruebas de atropinización (refractariedad a la atropina) también puede indicar una intoxicación más grave. Se ha informado que el uso complementario de atropina nebulizada mejora la dificultad respiratoria, disminuye las secreciones bronquiales y aumenta la oxigenación.[43]

Dosis de atropina

En ***intoxicaciones moderadamente graves*** (hipersecreción y otras manifestaciones en órganos específicos sin depresión del sistema nervioso central), se han utilizado los siguientes esquemas posológicos.

- ***Adultos y niños mayores de 12 años: Dosis inicial de 1-3 mg por vía intravenosa. Repita a los 3-5 minutos si no hay cambios en los síntomas clínicos. La dosis puede duplicarse con cada administración hasta que el paciente esté atropinizado. Una vez que se ha logrado una atropinización adecuada, se puede mantener al paciente con una perfusión continua de atropina a aproximadamente el 10-20 % de la dosis de carga y ajustarla en función del efecto.[4, 44, 45, 46]***
- ***Niños menores de 12 años: Hay menos acuerdo con respecto a las dosis pediátricas. Estudios clínicos recientes recomiendan comenzar con 0,02 mg/kg de peso corporal y duplicar la dosis cada 5 minutos hasta lograr la atropinización.[4, 44] Los pacientes atendidos en una UCI pediátrica recibieron 0,05 mg/kg cada 15 minutos.[31] Dado que la aparición en los niños a veces es diferente que en los adultos, y hay más hallazgos en el SNC, se debe proceder con una atropinización agresiva cuando hay signos muscarínicos como bradicardia, salivación, diarrea y miosis que se puede observar que cambian con una dosis de atropina adecuada.[31]***

Los ruidos respiratorios claros y la ausencia de secreciones pulmonares son el criterio de valoración principal. Pueden aparecer otros signos de atropinización, como enrojecimiento, sequedad bucal, pupilas dilatadas y taquicardia (pulso de 140 por minuto). Al comienzo del tratamiento, controle la mejora de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (por encima de 80 latidos/minuto), el tamaño normal de las pupilas, y el secado de la piel y de las axilas.[4, 45]

ADVERTENCIA*: *En casos de ingestión de concentrados líquidos de pesticidas organofosforados, la aspiración de hidrocarburos puede complicar estas intoxicaciones. El edema pulmonar y la mala oxigenación en estos casos no responden a la atropina y deben tratarse como un caso de síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Mantenga la atropinización mediante dosis repetidas según la recurrencia de los síntomas durante 2-12 horas o más en función de la gravedad de la intoxicación. Los crepitantes en las bases de los pulmones suelen indicar una atropinización inadecuada. La mejora pulmonar puede no ser paralela a otros signos de atropinización. La continuación o reaparición de los signos colinérgicos indica la necesidad de más atropina.

Mantenga la atropinización con dosis repetidas en función de lo que indique el estado clínico. Cuando los síntomas se mantienen estables hasta 6 horas, se puede reducir la dosis.

Las personas con una intoxicación grave pueden presentar una notable tolerancia a la atropina; es posible que se necesiten 2 o más veces las dosis sugeridas anteriormente. Se puede aumentar la dosis de atropina y disminuir el intervalo de la administración de la dosis según sea necesario para controlar los síntomas. Puede ser necesaria una perfusión intravenosa continua de atropina cuando las necesidades de atropina son masivas. El criterio de valoración deseado es la reversión de los síntomas muscarínicos, principalmente el secado de las secreciones, y los signos de mejora en el estado pulmonar y en la oxigenación, sin un límite de dosis arbitrario. Siempre que sea posible, se deben utilizar medicamentos con atropina sin conservantes.

NOTA:* *Las personas no intoxicadas o con una ligera intoxicación por organofosforados pueden presentar signos de toxicidad por atropina debido a grandes dosis. La fiebre, las fibrilaciones musculares y el delirio son los principales signos de toxicidad por atropina. Si aparecen mientras el paciente está completamente atropinizado, se debe suspender la administración de atropina, al menos temporalmente, mientras se reevalúa la gravedad de la intoxicación.

3. Considere la posibilidad de administrar glicopirrolato. Se ha estudiado el glicopirrolato como una alternativa a la atropina, y se ha descubierto que causa desenlaces clínicos semejantes con la perfusión continua. Se agregaron ampollas de 7,5 mg de glicopirrolato a 200 ml de solución salina, y esta perfusión se ajustó en función de los efectos deseados de las membranas mucosas secas, una frecuencia cardíaca superior a 60 latidos/minuto y la ausencia de fasciculaciones musculares. Durante este estudio clínico, se aplicó una inyección intravenosa rápida de atropina cuando la frecuencia cardíaca era inferior a los 60 latidos/minuto. La otra ventaja aparente de este régimen fue una disminución del número de infecciones respiratorias. Esta puede ser una alternativa cuando existe preocupación por una infección respiratoria debido a secreciones excesivas y difíciles de controlar, y en presencia de un nivel de conciencia alterado donde la distinción entre la toxicidad por atropina o la recaída de intoxicación por organofosforados no es clara.[47]

4. Extraiga una muestra de sangre (heparinizada) para el análisis de colinesterasa antes de la administración de pralidoxima, que tiende a revertir la disminución de la colinesterasa.

5. Considere administrar pralidoxima (Protopam, 2-PAM), un reactivador de la colinesterasa, en casos de intoxicación por OP de moderada a grave en los que la depresión respiratoria, la debilidad muscular o los espasmos sean graves. La pralidoxima actúa reactivando la colinesterasa y también ralentizando el proceso

de "envejecimiento", en el que se produce una pérdida de un grupo alquilo. La AChE ya no se puede reactivar. Es importante administrarla al comienzo de la intoxicación, preferentemente dentro de las 48 horas; sin embargo, esto varía según el OP que se ingiere. Algunos OP envejecen mucho más rápido que otros (p. ej., el paratión envejece en 20 minutos, mientras que los dietil-OP tienden a requerir >48 horas). La pralidoxima administrada después del proceso de envejecimiento será ineficaz. El retraso en el tratamiento parece ser un factor en estudios clínicos previos con oximas e intoxicación por OP que no mostraron un efecto beneficioso. [48, 49]

Como se señaló anteriormente, existen datos limitados que respaldan la eficacia de las oximas en la intoxicación por OP, particularmente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT), aunque se han utilizado durante más de 50 años.[37, 50, 51] Mediante un RCT reciente, se demostró que la pralidoxima reactivaba sustancial y moderadamente la actividad de la AChE de los glóbulos rojos en pacientes intoxicados por compuestos dietílicos y dimetílicos, respectivamente, cuando se administraba mediante perfusión continua de 500 mg/hora. Aunque la letalidad fue mayor en el grupo que recibió pralidoxima, la diferencia no fue estadísticamente significativa.[9]

En otro RCT bien diseñado, se compararon 2 regímenes posológicos diferentes después de que todos los pacientes recibieron por primera vez una dosis de carga de 2 g de pralidoxima. Los autores descubrieron que una perfusión continua de 1 g de pralidoxima por hora era superior a lo que anteriormente se consideraba una dosis mediante inyección intravenosa rápida estándar de 1 g de pralidoxima cada 4 horas. La mortalidad y la morbilidad, medidas en función de los requerimientos de atropina, la necesidad de intubación y la duración del uso de un respirador, se redujeron en el grupo que recibió una perfusión continua. En este estudio clínico, ambos grupos parecen haber recibido cuidados intensivos adecuados semejantes en gran medida a la atención brindada en un hospital de Estados Unidos.[10] Si bien se necesitan más estudios clínicos, particularmente en cuanto a la dosis óptima y el tiempo de administración con respecto al tipo de OP ingerido, la pralidoxima continúa recomendándose en Estados Unidos para la intoxicación por OP de moderada a grave. Desafortunadamente, todos los estudios clínicos se han realizado en adultos, por lo que no hay datos adecuados ni actualizados sobre la dosis adecuada para niños.

NOTA: ***La pralidoxima tiene un valor limitado y puede ser peligrosa en intoxicaciones por compuestos de carbamato inhibidores de la colinesterasa (consulte el Capítulo 6).***

Dosis de pralidoxima

Dosis de carga

- ***Adultos y niños mayores de 12 años: 2,0 g mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos.[10]***
- ***Niños menores de 12 años: 20-50 mg/kg de peso corporal administrados por vía intravenosa (en función de la gravedad de la intoxicación), mezclados en 100 ml de solución salina normal y administrados durante 30 minutos.***

Dosis posterior

- ***1 g por hora mediante perfusión continua durante un período de 48 horas. Las dosis posteriores, de ser necesarias, se deben administrar cada 4 horas mediante perfusión durante 1 hora. Alternativamente, la dosis de pralidoxima se puede repetir en 1-2 horas y luego en intervalos de 4 horas si es necesario.***

Generalmente, se requieren dosis repetidas de pralidoxima. La administración de la dosis debe continuar mientras se deba usar un respirador. En los casos que impliquen una absorción continua de organofosforados (como después de la ingestión de grandes cantidades) o una transferencia continua de organofosforados altamente lipófilos de la grasa a la sangre, puede ser necesario continuar la administración de pralidoxima durante varios días después del intervalo de 48 horas posterior a la exposición, que generalmente se indica como el límite de su eficacia.

Se debe controlar la presión arterial durante la administración debido a la aparición ocasional de crisis hipertensivas. La administración debe reducirse o suspenderse si la presión arterial aumenta a niveles peligrosos. Esté preparado para brindar ventilación mecánica pulmonar si disminuye la respiración durante la administración de pralidoxima o después.

Si no es posible la inyección intravenosa, el régimen posológico de la inyección intravenosa rápida de pralidoxima se puede aplicar mediante inyección intramuscular profunda.

6. Descontamine la piel, la ropa, el cabello o los ojos de los pacientes que presenten intoxicación con organofosforados, simultáneamente con todas las medidas de reanimación y de antídotos que sean necesarias para preservar la vida. Descontamine los ojos enjuagándolos con abundante agua limpia. Si no hay síntomas evidentes en un paciente que permanece alerta y físicamente estable, puede ser apropiado ducharse y lavarse el cabello rápidamente, siempre que se observe con atención al paciente para evitar la aparición repentina de síntomas de intoxicación. Si hay algún indicio de debilidad, ataxia u otro deterioro neurológico, se le debe quitar la ropa y dar un baño completo y lavarle el cabello, usando abundantes cantidades de agua y jabón, mientras el paciente está recostado. Los asistentes deben usar guantes de caucho, ya que el látex o el cloruro de polivinilo no brindan protección contra la absorción de la piel.[52, 53] Incluso los guantes de caucho de nitrilo butadieno presentaron algunos defectos después de la exposición a clorpirifos y al diazinón, aunque aparecieron mucho más tarde (24-48 horas después de la exposición) en comparación con algunos defectos casi inmediatos que aparecieron en los guantes de PVC.[52] No se debe pasar por alto la posibilidad de que el pesticida quede atrapado debajo de las uñas o en los pliegues de la piel. La ropa contaminada debe ser embolsada de inmediato y no se debe devolver hasta que haya sido lavada minuciosamente. Los zapatos de cuero contaminados deben desecharse. El pesticida también puede haber contaminado las superficies interiores de guantes, botas o cascos.

7. Considere la descontaminación digestiva si se ha ingerido organofosforados en cantidades suficientes como para causar intoxicación, si el paciente recibe atención dentro de los 30 minutos posteriores a la exposición y si hay suficiente protección de las vías respiratorias. Si el paciente ya ha vomitado, lo que es más probable en exposiciones graves, es posible que no estén indicadas medidas adicionales de descontaminación digestiva. En el caso de ingestiones significativas, la diarrea o los vómitos son tan constantes que no están indicadas la adsorción de carbón y la catarsis.

   A. Tenga precaución y proteja las vías respiratorias de la aspiración de contenido gástrico regurgitado. Si el paciente está inconsciente u obnubilado, o tiene un estado mental alterado o cualquier compromiso respiratorio, se debe realizar una intubación orotraqueal antes de la aspiración gástrica.

   B. Guarde una muestra de emesis o de aspirado gástrico inicial para el análisis químico.

8. Observe al paciente durante al menos 72 horas después de retirar la atropinización para garantizar que los síntomas (sudoración, alteraciones visuales, vómitos, diarrea, malestar torácico y abdominal, y a veces, edema pulmonar) no reaparezcan. En intoxicaciones muy graves por la ingestión de organofosforados, particularmente los compuestos más lipófilos y lentamente hidrolizados, la disposición metabólica de los tóxicos puede tardar entre 5-14 días.

En algunos casos, esta eliminación lenta puede combinarse con una inhibición profunda de la colinesterasa para requerir atropinización durante varios días o incluso semanas. A medida que se reduce la dosis, se deben revisar con frecuencia las bases pulmonares para detectar crepitantes. Si se escuchan crepitantes o si regresa la miosis, bradicardia, sudoración u otros signos colinérgicos, se debe restablecer rápidamente la atropinización.

9. Controle cuidadosamente el estado pulmonar incluso después de una recuperación aparente de los síntomas muscarínicos, en particular en intoxicaciones por la ingestión de grandes dosis de organofosforados. En algunos casos, la insuficiencia respiratoria apareció varios días después de la ingestión de organofosforados y persistió durante días o semanas.

10. Controle el estado cardíaco en pacientes con intoxicación grave mediante el registro continuo de ECG. Algunos organofosforados tienen una toxicidad cardíaca significativa.

11. No utilice los siguientes fármacos: morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina. Están contraindicados en casi todos los casos de intoxicación por organofosforados. Las aminas adrenérgicas deben administrarse solo si existe una indicación específica, como hipotensión marcada.

12. Si se producen convulsiones a pesar del tratamiento con atropina y pralidoxima, asegúrese de que las causas no relacionadas con la toxicidad de los pesticidas no sean las responsables: traumatismo craneoencefálico, anoxia cerebral o intoxicación mixta. Las convulsiones ocurren raramente en intoxicaciones graves por organofosforados. Los fármacos útiles para controlar las convulsiones se abordan en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Las benzodiazepinas (diazepam o lorazepam) son los agentes de elección como tratamiento inicial.

13. Advierta a las personas que presentan una intoxicación clínica por pesticidas organofosforados que eviten la reexposición a sustancias químicas inhibidoras de la colinesterasa hasta que los síntomas y signos se hayan resuelto por completo y hasta que las actividades de la colinesterasa en la sangre hayan regresado a al menos el 80 % de los niveles previos a la intoxicación. Si no se midió la colinesterasa sanguínea antes de la intoxicación, las actividades de las enzimas sanguíneas deben alcanzar al menos concentraciones normales mínimas antes de que el paciente regrese a un ambiente contaminado con pesticidas.

14. Trate la ingestión de concentrados líquidos de pesticidas organofosforados como un caso de síndrome de dificultad respiratoria aguda. La aspiración de hidrocarburos puede complicar estas intoxicaciones. El edema pulmonar y la mala oxigenación en estos casos no responderán a la atropina.

15. No administre atropina o pralidoxima como medio de profilaxis a trabajadores expuestos a pesticidas organofosforados. La dosis profiláctica de atropina o pralidoxima puede ocultar los primeros signos y síntomas de intoxicación por organofosforados y puede permitir de esta forma que el trabajador siga estando expuesto y posiblemente avance a una intoxicación más grave. La atropina puede aumentar los riesgos para la salud en un entorno de trabajo agrícola, lo que perjudica la pérdida de calor (debido a la reducción de la sudoración) y la capacidad para operar equipos mecánicos (debido a la visión borrosa causada por la midriasis).

Referencias

1. DuBois KP. The toxicity of organophosphorus compounds to mammals. *Bull World Health Organ.* 1971;44(1):233-240.
2. Pasquet J, Mazuret A, Fournel J, Koenig FH. Acute oral and percutaneous toxicity of phosalone in the rat, in comparison with azinphosmethyl and parathion. *Toxicol Appl Pharmacol.* Jul 1976;37(1):85-92.
3. Garcia-Repetto R, Martinez D, Repetto M. Coefficient of distribution of some organophosphorus pesticides in rat tissue. *Vet Hum Toxicol.* 1995;37:226-229.
4. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ.* Mar 24 2007;334(7594):629-634.
5. Gallo MA, Lawryk NJ. Organic phosphorus pesticides. In: Haves WJ, Laws ER, eds. *Handbook of pesticide toxicology.* Vol 2. San Diego: Academic Press Inc.; 1991.
6. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Gilman AG, Goodman LS, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Macmillian Publishing Co., Inc; 1985:110-128.
7. de Kort WL, Kiestra SH, Sangster B. The use of atropine and oximes in organophosphate intoxications: a modified approach. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1988;26(3-4):199-208.
8. Antonijevic B, Stojiljkovic MP. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. *Clin Med Res.* Mar 2007;5(1):71-82.
9. Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning--a randomised controlled trial. *PLoS Med.* Jun 30 2009;6(6):e1000104.
10. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet.* Dec 16 2006;368(9553):2136-2141.
11. Akgur S, Ozturk P, Yemiscigil A, Ege B. Rapid communication: postmortem distribution of organophosphate insecticides in human autopsy tissues following suicide. *J Toxicol Environ Health A.* Dec 12 2003;66(23):2187-2191.
12. Jamal GA. Neurological syndromes of organophosphorus compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* Aug 1997;16(3):133-170.
13. De Bleecker J, Van den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med.* Nov 1993;21(11):1706-1711.
14. De Bleecker J, Willems J, Van Den Neucker K, De Reuck J, Vogelaers D. Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and methyl parathion poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992;30(3):333-345; discussion 347-339.
15. Scholz NL, Truelove NK, Labenia JS, Baldwin DH, Collier TK. Dose-additive inhibition of chinook salmon acetylcholinesterase activity by mixtures of organophosphate and carbamate insecticides. *Environ Toxicol Chem.* May 2006;25(5):1200-1207.
16. Axelrad JC, Howard CV, McLean WG. Interactions between pesticides and components of pesticide formulations in an *in vitro* neurotoxicity test. *Toxicology.* 2002;173(3):259-269.
17. Costa LG, Murphy SD. Unidirectional cross-tolerance between the carbamate insecticide propoxur and the organophosphate disulfoton in mice. *Fundam Appl Toxicol.* Sep-Oct 1983;3(5):483-488.
18. Ahmad M. Potentiation/Antagonism of pyrethroids with organophosphate insecticides in *Bemisia tabaci* (Homoptera: Aleyrodidae). *J Econ Entomol.* Jun 2007;100(3):886-893.
19. Trimble AJ, Lydy MJ. Effects of triazine herbicides on organophosphate insecticide toxicity in *Hyalella azteca*. *Archives of environmental contamination and toxicology.* Jul 2006;51(1):29-34.
20. Aldridge WN, Nemery B. Toxicology of trialkylphosphorothioates with particular reference to lung toxicity. *Fundam Appl Toxicol.* Apr 1984;4(2 Pt 2):S215-223.

21. Gershon S, Shaw FH. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet.* Jun 24 1961;1(7191):1371-1374.

22. Holmes JH, Gaon MD. Observations on acute and multiple exposure to anticholinesterase agents. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1957;68:86-103.

23. Metcalf DR, Holmes JH. VII. Toxicology and physiology. EEG, psychological, and neurological alterations in humans with organophosphorus exposure. *Ann N Y Acad Sci.* 1969;160(1):357-365.

24. Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet.* Jul 27 1991;338(8761):223-227.

25. Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health.* Jan-Feb 1988;43(1):38-45.

26. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health.* May 1994;84(5):731-736.

27. Bardin PG, van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med.* Jul 11 1994;154(13):1433-1441.

28. Okudera H. Clinical features on nerve gas terrorism in Matsumoto. *J Clin Neurosci.* Jan 2002;9(1):17-21.

29. Joubert J, Joubert PH. Chorea and psychiatric changes in organophosphate poisoning. A report of 2 further cases. *S Afr Med J.* Jul 2 1988;74(1):32-34.

30. Joubert J, Joubert PH, van der Spuy M, van Graan E. Acute organophosphate poisoning presenting with choreo-athetosis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1984;22(2):187-191.

31. Lifshitz M, Shahak E, Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning in young children. *Pediatr Emerg Care.* Apr 1999;15(2):102-103.

32. Sofer S, Tal A, Shahak E. Carbamate and organophosphate poisoning in early childhood. *Pediatr Emerg Care.* Dec 1989;5(4):222-225.

33. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics.* Jan 1988;81(1):121-126.

34. Levy-Khademi F, Tenenbaum AN, Wexler ID, Amitai Y. Unintentional organophosphate intoxication in children. *Pediatr Emerg Care.* Oct 2007;23(10):716-718.

35. Hayes MM, van der Westhuizen NG, Gelfand M. Organophosphate poisoning in Rhodesia. A study of the clinical features and management of 105 patients. *S Afr Med J.* Aug 5 1978;54(6):230-234.

36. Jamil H, Kundi A, Akhtar S, Sultana N. Organo-phosphorus insecticide poisoning—review of 53 cases. *J Pak Med Assoc.* Jul 1977;27(7):361-363.

37. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet.* Feb 16 2008;371(9612):597-607.

38. Sullivan JB, Blose J. Organophosphate and carbamate insecticides. In: Sullivan JB, Krieger GR, eds. *Hazardous materials toxicology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992:10151026.

39. Prevention CfDCa. National report on human exposure to environmental chemicals. 2010; http://www.cdc.gov/exposurereport/. Accessed March 24, 2010.

40. Goswamy R, Chaudhuri A, Mahashur AA. Study of respiratory failure in organophosphate and carbamate poisoning. *Heart Lung.* Nov-Dec 1994;23(6):466-472.

41. du Toit PW, Muller FO, van Tonder WM, Ungerer MJ. Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *S Afr Med J.* Aug 8 1981;60(6):227-229.

42. LeBlanc FN, Benson BE, Gilg AD. A severe organophosphate poisoning requiring the use of an atropine drip. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24(1):69-76.

43. Shockley LW. The use of inhaled nebulized atropine for the treatment of malathion poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1989;27(3):183-192.

44. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning--a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(6):865-875.

45. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care.* Dec 2004;8(6):R391-397.

46. Perera PM, Shahmy S, Gawarammana I, Dawson AH. Comparison of two commonly practiced atropinization regimens in acute organophosphorus and carbamate poisoning, doubling doses vs. ad hoc: a prospective observational study. *Hum Exp Toxicol.* Jun 2008;27(6):513-518.

47. Bardin PG, Van Eeden SF. Organophosphate poisoning: grading the severity and comparing treatment between atropine and glycopyrrolate. *Crit Care Med.* Sep 1990;18(9):956-960.

48. Cherian AM, Peter JV, Jaydevan R, et al. Effectiveness of P2AM (PAM - pralidoxime) in the treatment of organophosphorus poisoning (OPP) a randomized, double blind placebo controlled clinical trial. *JAPI.* 1997;45(1):22-24.

49. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India.* Aug 1996;44(8):529-531.

50. Freeman G, Epstein MA. Therapeutic factors in survival after lethal cholinesterase inhibition by phosphorus insecticides. *N Engl J Med.* Aug 18 1955;253(7):266-271.

51. Namba T, Hiraki K. PAM (pyridine-2-aldoxime methiodide) therapy for alkyl-phosphate poisoning. *J Am Med Assoc.* Apr 12 1958;166(15):1834-1839.

52. Canning KM, McQuillan P, Jablonski W. Laboratory simulation of splashes and spills of organophosphate insecticides on chemically protective gloves used in agriculture. *Ann Agric Environ Med.* 1998;5(2):155-167.

53. Geller RJ, Singleton KL, Tarantino ML, Drenzek CL, Toomey KE. Nosocomial poisoning associated with emergency department treatment of organophosphate toxicity--Georgia, 2000. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(1):109-111.

ASPECTOS DESTACADOS

Efectos muscarínicos, nicotínicos y sobre el SNC

Se absorben por inhalación, por ingestión o por la piel.

Lipófilos

La intoxicación tiende a ser de menor duración que los OP.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Malestar, debilidad muscular, mareos, sudoración

Puede incluir visión borrosa, falta de coordinación, espasmos musculares, dificultad para hablar.

Puede incluir dolor de cabeza, salivación, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Las concentraciones de colinesterasa en sangre no son una indicación fiable.

Los síntomas graves incluyen coma, convulsiones, hipotonicidad, hipertensión, depresión cardiorrespiratoria.

TRATAMIENTO

Asegúrese de que las vías respiratorias estén despejadas.

Administre atropina.

Descontamine en simultáneo.

Considere pralidoxima para las intoxicaciones mixtas.

Considere la descontaminación digestiva.

CONTRAINDICADO

Aminas adrenérgicas sin indicación específica (p. ej., hipotensión)

CAPÍTULO 6

Insecticidas de carbamato de N-metilo

Toxicología

Los ésteres de **carbamato de N-metilo** causan la carbamilación reversible de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), lo que permite la acumulación de acetilcolina, la sustancia neuromediadora, en las uniones neuroefectoras parasimpáticas (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales musculares esqueléticas y en los ganglios autónomos (efectos nicotínicos), y en el cerebro (efectos sobre el SNC). La combinación carbamilo-acetilcolinesterasa se disocia más fácilmente que el complejo fosforilo-acetilcolinesterasa producido por compuestos organofosforados. Esta labilidad tiene varias consecuencias importantes: (1) tiende a limitar la duración de las intoxicaciones por carbamato de N-metilo, (2) explica la mayor diferencia entre las dosis que causan síntomas y las letales que existen en el caso de la mayoría de los compuestos organofosforados, y (3) con frecuencia, invalida la medición de la actividad de la colinesterasa sanguínea como índice diagnóstico de intoxicación (consulte más abajo).

Los carbamatos se absorben por inhalación, por ingestión y a través de la piel, aunque esta última suele ser la vía menos tóxica. Por ejemplo, el carbofurano tiene una LD_{50} oral en ratas de 5 mg/kg, en comparación con una LD_{50} dérmica en ratas de 120 mg/kg, lo que hace que la vía oral sea aproximadamente 24 veces más tóxica cuando se ingiere.[1] La LD_{50} es solo una medida de la toxicidad de los pesticidas. También se debe considerar la dosis, ya que un compuesto con una LD_{50} elevada puede producir síntomas potencialmente mortales si se ingiere una dosis lo suficientemente grande. Los carbamatos de N-metilo se hidrolizan enzimáticamente en el hígado, y los productos de degradación se excretan por los riñones y el hígado.

En las uniones de los nervios colinérgicos con el músculo liso y con las células glandulares, la concentración elevada de acetilcolina causa contracción y secreción muscular, respectivamente. En las uniones del músculo esquelético, el exceso de acetilcolina puede ser excitatorio (causar espasmos musculares), pero también puede debilitar o paralizar la célula al despolarizar la placa terminal. En el cerebro, las concentraciones elevadas de acetilcolina pueden causar alteraciones sensoriales y de comportamiento, falta de coordinación, convulsiones, y depresión de la función motora, incluidos letargo y coma.[2, 3, 4] Los carbamatos de N-metilo son lipófilos y penetran en el sistema nervioso central, como lo demuestra su distribución en todos los tejidos, incluido el cerebro, después de la muerte.[5, 6] La depresión respiratoria combinada con edema pulmonar es la causa habitual de muerte por intoxicación por compuestos de carbamato de N-metilo.

Signos y síntomas de intoxicación

Al igual que con la intoxicación por organofosforados, los signos y síntomas se basan en una estimulación colinérgica excesiva. Las intoxicaciones por carbamatos tienden a ser de menor duración que las intoxicaciones por organofosforados debido a la reversibilidad de la unión de AChE y al metabolismo más rápido de los carbamatos.[7] Sin embargo, como se menciona en la siguiente sección de este capítulo, las concentraciones de colinesterasa en sangre pueden ser engañosas debido a la reactivación *in vitro* de una enzima carbamilada.[8, 9] Esta concentración falsamente normal o casi normal puede hacer que el diagnóstico sea más difícil en la presentación aguda en ausencia de antecedentes de exposición.

Los primeros síntomas comúnmente informados son malestar general, debilidad muscular, mareos y sudoración. Se informan miosis con visión borrosa, falta de coordinación, espasmos musculares y dificultad para hablar. A menudo, son prominentes el dolor de cabeza, la salivación, las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea. Puede presentarse hiperbilirrubinemia transitoria.[10] También se ha informado pancreatitis aguda en algunos de los casos de intoxicación por **aldicarb** y **metomilo**. En algunos casos de pancreatitis, se requirió drenaje quirúrgico de un pseudoquiste pancreatítico.[3, 11, 12, 13]

Las manifestaciones más graves de intoxicación por carbamatos ocurren en el aparato respiratorio y en el sistema nervioso central (SNC). Los hallazgos del SNC incluyen coma, convulsiones, hipotonicidad y efectos nicotínicos como hipertensión y depresión cardiorrespiratoria. La depresión respiratoria también resulta de un deterioro del músculo esquelético en el que la pared torácica no puede expandirse para permitir una respiración adecuada. Otros signos graves son disnea, broncoespasmo y broncorrea con eventual edema pulmonar.[3, 14] En los datos, se indica que hay diferencias en los cuadros clínicos de niños y de adultos. Los niños tienen más probabilidades que los adultos de presentar los síntomas del SNC mencionados anteriormente. Si bien los niños pueden presentar los signos muscarínicos convencionales, la ausencia de ellos no excluye la posibilidad de intoxicación por carbamatos en presencia de depresión del SNC.[2, 4, 15, 16]

Confirmación de la intoxicación

Si existen fuertes indicios clínicos de intoxicación aguda por carbamato de N-metilo o antecedentes de exposición a carbamato, trate al paciente de inmediato. No espere la confirmación del laboratorio.

Se debe obtener sangre para detectar pseudocolinesterasa plasmática y AchE de glóbulos rojos. A menos que se haya absorbido una cantidad sustancial de carbamato de N-metilo y se tome una muestra de sangre dentro de 1 o 2 horas, es poco probable que se encuentre disminuida la actividad de la colinesterasa sanguínea. Incluso en las circunstancias anteriores, se debe utilizar una prueba rápida de actividad enzimática para detectar un efecto porque la reactivación enzimática ocurre tanto *in vitro* como *in vivo*.

La absorción de algunos carbamatos de N-metilo se puede confirmar mediante análisis de orina para detectar metabolitos únicos, alfa-naftol del **carbarilo**, isopropoxifenol del **propoxur**, carbofurán-fenol del **carbofurán** y aldicarb sulfona, sulfóxido y nitrilo del **aldicarb**. Estos análisis complejos, cuando están disponibles, pueden ser útiles para identificar el agente responsable y seguir el curso de la eliminación de carbamatos.

Tratamiento de la toxicosis por insecticidas de carbamato de N-metilo

> **PRECAUCIÓN:** ***Las personas que atiendan a la víctima deben evitar el contacto directo con ropa muy contaminada y con el vómito. Use guantes de caucho mientras lava el pesticida de la piel y el cabello. Los guantes de vinilo no brindan protección.***

1. Asegúrese de que las vías respiratorias estén despejadas. Intube al paciente y aspire las secreciones con un dispositivo de succión de gran diámetro si es necesario. Administre oxígeno mediante ventilación pulmonar mecánica si la respiración ha disminuido. Mejore al máximo la oxigenación tisular antes de administrar atropina para minimizar el riesgo de fibrilación ventricular. En intoxicaciones graves, puede ser necesario mantener la ventilación pulmonar mecánica durante varios días.

2. Administre sulfato de atropina por vía intravenosa o, si no es posible la inyección intravenosa, por vía intramuscular. La atropina se puede administrar en pequeñas dosis a través de un tubo endotraqueal si el acceso intravenoso inicial es difícil de obtener. Los carbamatos

PRODUCTOS COMERCIALES

Altamente tóxicos[1]

aldicarb (Temik)

aminocarb[2] (Matacil)

bendiocarb[2] (Ficam, Dycarb, Multamat, Niomil, Tattoo, Turcam)

carbofurán (Furadan)

cloetocarb[2] (Lance)

formetanato (Carzol)

isolán[2] (Primin)

metiocarb (Mesurol)

metomilo (Lannate, Nudrin)

oxamilo (Vydate L, DPX 1410)

Moderadamente tóxicos[1]

bufencarb[2] (Metalkamate, Bux)

carbarilo (Sevin, Dicarbam)

dimetán[2] (Dimethan)

dioxacarb[2] (Elecron, Famid)

isoprocarb[2] (Etrofolan, MIPC)

pirimicarb[2] (Pirimor, Abol, Aficida, Aphox, Fernos, Rapid)

promecarb[2] (Carbamult)

propoxur (Aprocarb, Baygon, varios productos contra pulgas y garrapatas)

trimetacarb[2] (Landrin, Broot)

[1] Los carbamatos de N-metilo "altamente tóxicos" tienen valores de LD_{50} oral (rata) inferiores o iguales a 50 mg/kg de peso corporal; los agentes "moderadamente tóxicos" tienen valores de LD_{50} superiores a 50 mg/kg e inferiores a 500 mg/kg.

[2] Productos que ya no están registrados en Estados Unidos.

se pueden revertir con dosis más pequeñas de atropina que las requeridas para revertir los organofosforados, aunque la dosis requerida sigue siendo considerablemente mayor que la requerida para atropinizar a un paciente no intoxicado.[17, 18] Un error común en el esquema posológico es administrar muy poca atropina inicialmente para lograr la atropinización oportuna. Las personas con una intoxicación grave pueden presentar una notable tolerancia a la atropina y requerir dosis elevadas.[14] (Consulte el esquema posológico a continuación).

El objetivo del tratamiento con antídoto con atropina es antagonizar los efectos de las concentraciones excesivas de acetilcolina en órganos específicos que tienen receptores muscarínicos. La atropina no reactiva la AChE ni acelera la excreción o descomposición del carbamato. Pueden ser necesarias múltiples dosis de atropina, ya que puede ocurrir un recrudecimiento de la intoxicación si las concentraciones tisulares del tóxico permanecen elevadas cuando el efecto del antídoto desaparece. La atropina es eficaz contra las manifestaciones muscarínicas, pero es ineficaz contra las acciones nicotínicas, específicamente debilidad y espasmos musculares, y depresión respiratoria. A pesar de estas limitaciones, la atropina suele ser un agente que salva vidas en las intoxicaciones por carbamato de N-metilo.

Vuelva a evaluar el cuadro clínico después de administrar la dosis de carga adecuada. Si los síntomas persisten, pero los antecedentes son compatibles con intoxicación por carbamatos, continúe el tratamiento con atropina. Sin embargo, si el cuadro clínico no está claro, los médicos deben reevaluar y considerar causas alternativas de intoxicación, como la intoxicación por insecticidas piretroides, que puede causar un cuadro clínico semejante.

En intoxicaciones moderadamente graves (hipersecreción y otras manifestaciones en órganos específicos sin depresión del sistema nervioso central), los siguientes esquemas posológicos han demostrado ser eficaces:

Dosis de atropina

Adultos y niños mayores de 12 años

- **Dosis inicial:** ***1-3 mg por vía intravenosa. Repita a los 3-5 minutos si no hay cambios en los síntomas clínicos. La dosis puede duplicarse con cada administración hasta que el paciente esté atropinizado. Una vez que se ha logrado una atropinización adecuada, se puede mantener al paciente con una perfusión continua de atropina a aproximadamente el 10-20 % de la dosis de carga y ajustarla en función del efecto.[18, 19, 20, 21] Los ruidos respiratorios claros y la ausencia de secreciones pulmonares son el criterio de valoración principal. Otros signos de atropinización incluyen enrojecimiento, sequedad bucal y pupilas dilatadas; puede producirse taquicardia (pulsos de 140 por minuto). Al comienzo del tratamiento, controle la mejora de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (por encima de 80 latidos/minuto), el tamaño normal de las pupilas, y el secado de la piel y de las axilas.[20, 21] También se encuentran disponibles autoinyectores que contienen 2,0 mg de atropina para inyección intramuscular.***

ADVERTENCIA: ***Las intoxicaciones en las que se han ingerido concentrados de pesticidas carbámicos líquidos pueden complicarse por la aspiración de hidrocarburos. El edema pulmonar y la mala oxigenación en estos casos no responden a la atropina y deben tratarse como un caso de síndrome de dificultad respiratoria aguda.***

Continúa en la página siguiente.

Dosis de atropina, continuación

Niños menores de 12 años

- **Dosis inicial:** ***0,02 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa. Al igual que en los adultos, duplique la dosis cada 5 minutos hasta controlar las secreciones pulmonares. Considere la perfusión continua al 10-20 % de la dosis de carga requerida y ajústela según sea necesario. Los signos de atropinización, que incluyen enrojecimiento, sequedad bucal, pupilas dilatadas y frecuencia cardíaca, varían según la edad del niño; los niños pequeños tienen una frecuencia cercana a 200. Los crepitantes en las bases pulmonares casi siempre indican una atropinización inadecuada, y la mejora pulmonar puede no ser paralela a otros signos. La continuación o reaparición de los signos colinérgicos indica la necesidad de más atropina.***

El objetivo del tratamiento con atropina es la reversión de las manifestaciones muscarínicas, más que un esquema posológico específico.

NOTA*: *Las personas no intoxicadas o con una ligera intoxicación por carbamatos de N-metilo pueden presentar signos de toxicidad por atropina debido a grandes dosis, tales como fiebre, fibrilaciones musculares y delirio. Si estos signos aparecen y se convierten en los efectos clínicos predominantes, se debe suspender la administración de atropina, al menos temporalmente, mientras se reevalúa la gravedad de la intoxicación.

3. Guarde una muestra de orina para el análisis de metabolitos si es necesario identificar el agente responsable de la intoxicación.

4. Considere la pralidoxima en casos de intoxicación mixta por carbamato/organofosforados y en casos de un pesticida desconocido que causa síntomas muscarínicos (consulte el **Capítulo 5**, ***Insecticidas organofosforados***, subsección *Tratamiento,* punto 5, página 49).[22, 23] La pralidoxima se ha utilizado en algunos casos de intoxicación por carbamatos, aunque otros casos se han resuelto solo con cuidados de apoyo.[24, 25] La pralidoxima probablemente tiene poco valor en las intoxicaciones por carbamato de N-metilo y no está indicada en intoxicaciones aisladas por carbamato. La atropina sola suele ser eficaz.

5. Descontamine simultáneamente con cualquier medida de reanimación y de antídotos que sea necesaria para preservar la vida. La contaminación de los ojos debe eliminarse enjuagándolos con abundante agua limpia. Para las personas asintomáticas que están alertas y físicamente estables, se debe descontaminar la piel como se describió anteriormente en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. En concreto, se debe lavar la piel y el cabello con agua y jabón. El personal a cargo de la atención debe tomar precauciones, incluido el uso de guantes de caucho, para evitar la contaminación. La ropa contaminada se debe retirar, embolsar y lavar rápidamente antes de devolverla, y se deben desechar artículos como zapatos, botas y cascos.

6. Considere la descontaminación digestiva si se ha ingerido carbamato de N-metilo en una cantidad suficiente como para causar una probable intoxicación. Si el paciente lo ha ingerido recientemente y aún está asintomático, la adsorción del veneno con carbón activado puede ser beneficiosa. Si el paciente ya ha vomitado o

es sintomático, lo cual es muy probable en intoxicaciones significativas, se debe prestar atención al oxígeno, la protección de las vías respiratorias y la atropina. En el caso de ingestiones significativas, la diarrea o los vómitos son tan constantes que no están indicadas la adsorción de carbón y la catarsis.

7. Observe al paciente durante al menos 24-48 horas para garantizar que los síntomas (sudoración, alteraciones visuales, vómitos, diarrea, malestar torácico y abdominal y a veces, edema pulmonar) no reaparezcan mientras se suspende la atropinización. El período de observación debería ser más largo en el caso de la ingestión de pesticidas mixtos debido a los síntomas prolongados y tardíos asociados con la intoxicación por organofosforados. A medida que la dosis de atropina se reduce con el tiempo, revise las bases pulmonares con frecuencia para detectar crepitantes. La atropinización debe restablecerse rápidamente si se escuchan crepitantes o si regresa la miosis, la sudoración u otros signos de intoxicación.

8. Controle cuidadosamente la ventilación pulmonar, en particular en el caso de intoxicaciones por dosis elevadas de carbamatos de N-metilo, incluso después de la recuperación de la sintomatología muscarínica, para prevenir la insuficiencia respiratoria.

9. Controle el estado cardíaco en pacientes con intoxicación grave mediante el registro continuo de ECG.

10. Administre aminas adrenérgicas (morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina) solo si existe una indicación específica, como hipotensión marcada. De lo contrario, probablemente estén contraindicadas en casos de intoxicación por carbamato de N-metilo.

11. Trate los casos en los que se hayan ingerido concentrados líquidos de algunos carbamatos formulados con una base de productos derivados del petróleo como el síndrome de dificultad respiratoria aguda. La aspiración de hidrocarburos puede complicar estas intoxicaciones. El edema pulmonar y la mala oxigenación en estos casos no responderán a la atropina.

12. No administre atropina a modo de profilaxis a trabajadores expuestos a pesticidas de carbamato de N-metilo. La dosis profiláctica puede ocultar los primeros signos y síntomas de intoxicación por carbamato y puede permitir de esta forma que el trabajador siga estando expuesto y posiblemente avance a una intoxicación más grave. La atropina puede aumentar los riesgos para la salud en un entorno de trabajo agrícola, lo que perjudica la pérdida de calor (debido a la reducción de la sudoración) y la capacidad para operar equipos mecánicos (debido a la visión borrosa causada por la midriasis).

Referencias

1. Micromedex I. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances: NIOSH; 1991.
2. Lifshitz M, Shahak E, Bolotin A, Sofer S. Carbamate poisoning in early childhood and in adults. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(1):25-27.
3. Ragouc-Sengler C, Tracqui A, Chavonnet A, et al. Aldicarb poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2000;19:657-662.
4. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics.* Jan 1988;81(1):121-126.
5. Tsatsakis AM, Bertsias GK, Mammas IN, Stiakakis I, Georgopoulos DB. Acute fatal poisoning by methomyl caused by inhalation and transdermal absorption. *Bull Environ Contam Toxicol.* Apr 2001;66(4):415-420.
6. Yamazaki M, Terada M, Kuroki H, Honda K, Matoba R, Mitsukuni Y. Pesticide poisoning initially suspected as a natural death. *J Forensic Sci.* Jan 2001;46(1):165-170.
7. Echobichon DJ. Toxic effect of pesticides. In: Klaassen CD, ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1996:659.
8. Jokanovic M, Maksimovic M. Abnormal cholinesterase activity: understanding and interpretation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* Jan 1997;35(1):11-16.
9. Rotenberg M, Almog S. Evaluation of the decarbamylation process of cholinesterase during assay of enzyme activity. *Clin Chim Acta.* Sep 15 1995;240(2):107-116.
10. Saadeh AM. Metabolic complications of organophosphate and carbamate poisoning. *Trop Doct.* Jul 2001;31(3):149-152.
11. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Abidi N, Thabet H, Amamou M. Acute pancreatitis subsequent to voluntary methomyl and dichlorvos intoxication. *Pancreas.* Nov 2005;31(4):424- 427.
12. Rizos E, Liberopoulos E, Kosta P, Efremidis S, Elisaf M. Carbofuran-induced acute pancreatitis. *JOP.* Jan 2004;5(1):44-47.
13. Weizman Z, Sofer S. Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication. *Pediatrics.* Aug 1992;90(2 Pt 1):204-206.
14. Nelson LS, Perrone J, DeRoos F, Stork C, Hoffman RS. Aldicarb poisoning by an illicit rodenticide imported into the United States: Tres Pasitos. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(5):447-452.
15. Lifshitz M, Shahak E, Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning in young children. *Pediatr Emerg Care.* Apr 1999;15(2):102-103.
16. Verhulst L, Waggie Z, Hatherill M, Reynolds L, Argent A. Presentation and outcome of severe anticholinesterase insecticide poisoning. *Arch Dis Child.* May 2002;86(5):352-355.
17. Goswamy R, Chaudhuri A, Mahashur AA. Study of respiratory failure in organophosphate and carbamate poisoning. *Heart Lung.* Nov-Dec 1994;23(6):466-472.
18. Perera PM, Shahmy S, Gawarammana I, Dawson AH. Comparison of two commonly practiced atropinization regimens in acute organophosphorus and carbamate poisoning, doubling doses vs. ad hoc: a prospective observational study. *Hum Exp Toxicol.* Jun 2008;27(6):513-518.
19. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning--a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(6):865-875.
20. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care.* Dec 2004;8(6):R391-397.
21. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ.* Mar 24 2007;334(7594):629-634.

22. Kurtz PH. Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication. *Am J Emerg Med.* Jan 1990;8(1):68-70.

23. Lifshitz M, Sofer S, Shahak E, Rotenberg M, Almog S, Tamiri T. Carbamate poisoning and oxime treatment in children: a clinical and laboratory study. *Pediatrics.* Apr 1994;93(4):652-655.

24. Park CH, Kim KI, Park SK, Lee CH. Carbamate poisoning: high resolution CT and pathologic findings. *J ComputAssist Tomogr.* Jan-Feb 2000;24(1):52-54.

25. CDC. Poisonings Associated with Illegal Use of Aldicarb as a Rodenticide — New York City, 1994-1997. *MMWRMorb Mortal Wkly Rep.* 1997;46(41):961-963.

CAPÍTULO 7

Compuestos organoclorados

La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos ha restringido la disponibilidad de la mayoría de los compuestos organoclorados. Si bien su uso continúa en muchas otras regiones del mundo, en Estados Unidos, solo el dicofol y el endosulfán siguen registrados como pesticidas. El lindano todavía se comercializa como agente de segunda línea para el tratamiento de los piojos y la sarna con los nombres comerciales Kwell y Thionex, aunque la Academia Estadounidense de Pediatría ya no lo recomienda, y ha sido prohibido en California. Este es el resultado de múltiples casos de toxicidad neurológica aguda ya sea por ingestión o en personas tratadas por sarna o piojos.[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] Durante los últimos años, los eventos graves o mortales notificados con más frecuencia fueron los causados por el endosulfán.[8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]

Toxicología

Los **compuestos organoclorados** se absorben desde el intestino, por los pulmones y a través de la piel en diversos grados. El **hexaclorociclohexano**, el **lindano**, los **ciclodienos** (**aldrín**, **dieldrín**, **endrín**, **clordano**, **heptacloro**) y el **endosulfán** se absorben eficazmente a través de la piel, mientras que las eficiencias de absorción cutánea del **DDT**, **dicofol**, **metoxicloro**, **toxafeno** y **mirex** son sustancialmente más bajas.[15] El lindano tiene una tasa de absorción dérmica estimada del 9,3 %[16] y se absorbe aún más eficientemente en la piel escoriada.[4, 17] Esto cobra especial importancia si se tiene en cuenta su uso en niños con dermatitis grave asociada con la sarna. Las grasas y los disolventes grasos mejoran la absorción digestiva y probablemente dérmica de los compuestos organoclorados. Muchas formulaciones de organoclorados se encuentran en disolventes de hidrocarburos que probablemente promueven la absorción. Si bien la mayoría de los compuestos organoclorados sólidos no son muy volátiles, los aerosoles cargados de pesticidas o las partículas de polvo atrapadas en la mucosa respiratoria y posteriormente ingeridas pueden ser vehículos que conduzcan a una absorción digestiva significativa.

Después de la exposición a algunos compuestos organoclorados (en particular el DDT), una parte importante de la dosis absorbida se almacena en el tejido adiposo como compuesto original. La mayoría de los organoclorados se decloran, se oxidan y luego se conjugan en algún grado. La principal vía de excreción es la biliar, aunque casi todos los compuestos organoclorados producen metabolitos urinarios mensurables. Desafortunadamente, muchos de los pesticidas no metabolizados son reabsorbidos de manera eficiente por el intestino (circulación enterohepática), lo que retarda sustancialmente la excreción fecal. La disposición metabólica del DDT y DDE (un producto de degradación del DDT), isómero beta del hexaclorociclohexano, dieldrín, epóxido de heptacloro, y mirex tiende a ser lenta, lo que da lugar a que se almacene en la grasa corporal. Es probable que los compuestos lipófilos almacenables se excreten en la leche materna.[6, 18, 19] Por el contrario, la rápida eliminación metabólica del lindano, metoxicloro, dienocloro, endrín, clorobencilato, dicofol, toxafeno, pertano y endosulfán reduce la probabilidad de que estos compuestos organoclorados se detecten como residuos en la grasa corporal, la sangre o la leche.

La principal acción tóxica aguda de los pesticidas organoclorados se produce en el sistema nervioso central, donde estos compuestos inducen un estado de hiperexcitación en el cerebro que conduce a convulsiones u otros signos menos graves de toxicidad neurológica, como sacudidas mioclónicas, parestesias, temblores, ataxia e hiperreflexia.[20] Las convulsiones causadas por los ciclodienos pueden reaparecer durante períodos de varios días y también son características de la intoxicación aguda por compuestos organoclorados. Agentes como el DDT y el metoxicloro tienden a

ASPECTOS DESTACADOS

Solo el dicofol, el endosulfán y el lindano siguen registrados para su uso en Estados Unidos.

Se absorben desde el intestino, por los pulmones y a través de la piel.

Las grasas y los disolventes de grasas mejoran la absorción.

La mayoría se decloran, se oxidan y luego se conjugan.

La principal acción tóxica es sobre el SNC.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Alteraciones sensoriales: hiperestesia y parestesias del rostro y las extremidades

Posible dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, temblores, confusión

La intoxicación por ciclodienos y toxafeno puede provocar convulsiones (incluidas las retardadas) sin otros síntomas.

Intoxicaciones graves: convulsiones, depresión respiratoria, coma

TRATAMIENTO

Trate las convulsiones.

Administre oxígeno.

Descontamine la piel.

Considere la descontaminación digestiva.

Controle el estado cardíaco y pulmonar.

CONTRAINDICADO

Epinefrina, otras aminas adrenérgicas, atropina en la mayoría de los casos

Aceites animales o vegetales por vía oral

PRODUCTOS COMERCIALES

aldrín*

BHC* (HCH, hexacloro, hexaclorán)

clordano* (múltiples nombres comerciales)

clorobencilato*

DDT* (múltiples nombres comerciales)

dicofol (múltiples nombres comerciales)

dieldrín*

dienocloro (Pentac)*

endosulfán (Thionex)

endrín*

heptacloro*

hexaclorobenceno*

lindano (gamma-BHC o -HCH)*

metoxicloro (Marlate)*

mirex*

toxafeno*

** Todos los registros en Estados Unidos están suspendidos.*

causar efectos menos graves, mientras que los ciclodienos, el mirex y el lindano se asocian con convulsiones más graves y muertes.[15] Las convulsiones pueden causar la muerte al interferir en el intercambio de gases pulmonares y generar acidosis metabólica grave.

Las concentraciones tisulares elevadas de compuestos organoclorados aumentan la irritabilidad del miocardio, lo que predispone a la arritmia cardíaca. Cuando las concentraciones de compuestos organoclorados en los tejidos disminuyen por debajo de las concentraciones umbrales, se produce la recuperación de la intoxicación. Los compuestos organoclorados no son inhibidores de la colinesterasa.

Se ha demostrado que las concentraciones tisulares elevadas de algunos compuestos organoclorados (en particular el DDT, DDE y ciclodienos) inducen enzimas microsomales hepáticas que metabolizan fármacos.[21] Esto tiende a acelerar la excreción de los propios pesticidas, pero también puede estimular la biotransformación de hormonas esteroides endógenas y fármacos terapéuticos exógenos, lo que en ocasiones requiere de una reevaluación de las dosis requeridas de fármacos terapéuticos en personas con una exposición intensa a compuestos organoclorados. Es probable que la absorción humana de compuestos organoclorados suficientes para causar la inducción enzimática ocurra solo como resultado de una exposición prolongada e intensa.

La ingestión de trigo tratado con hexaclorobenceno se ha asociado con toxicidad dérmica humana diagnosticada como porfiria cutánea tardía. Se forman ampollas en la piel, y esta se vuelve muy sensible a la luz solar. La mala curación posterior produce cicatrices y formación de contracturas.[22] A diferencia de otros compuestos organoclorados, en la literatura médica, no se han informado casos de convulsiones causadas por el fungicida hexaclorobenceno. El lindano y el clordano se han asociado con poca frecuencia con trastornos hematológicos, incluidas la anemia aplásica y la anemia megaloblástica.[23, 24, 25]

Han surgido pruebas que indican que los compuestos organoclorados interactúan con receptores endocrinos, particularmente con receptores de estrógeno y andrógeno. Mediante los estudios clínicos *in vitro* y la experimentación con animales, se sugiere que los compuestos organoclorados pueden alterar la función del sistema endocrino a través de estas interacciones.[26, 27] Además, el potencial de carcinogenicidad ha dado lugar a medidas reglamentarias para limitar el uso o eliminar el registro de múltiples compuestos organoclorados. Se ha acumulado una extensa literatura relevante sobre los efectos neurológicos y del desarrollo neurológico de la exposición crónica de bajo nivel a compuestos organoclorados.[28, 29, 30, 31, 32, 33, 34] Estas implicaciones crónicas para la salud en el sistema endocrino y el sistema nervioso, y el potencial carcinogénico se abordan en el **Capítulo 21**, ***Efectos crónicos***.

Signos y síntomas de intoxicación

Las primeras manifestaciones de intoxicación por algunos pesticidas organoclorados, en particular el DDT, suelen ser alteraciones sensoriales: hiperestesia y parestesias del rostro y las extremidades. También se informan dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, falta de coordinación, temblores y confusión mental. Una intoxicación más grave produce movimientos espasmódicos mioclónicos, a menudo seguidos de convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Después de las convulsiones, pueden aparecer coma y depresión respiratoria.

Es más probable que la intoxicación por ciclodienos y toxafeno comience con la aparición repentina de convulsiones, a menudo no precedidas por las manifestaciones premonitorias mencionadas anteriormente. Las convulsiones causadas por los ciclodienos pueden aparecer hasta 48 horas después de la exposición y luego pueden reaparecer periódicamente durante varios días después del episodio inicial. Dado que el lindano y el toxafeno se biotransforman y excretan más rápidamente en el cuerpo, tienen menos probabilidades que el dieldrín, el aldrín y el clordano de causar convulsiones tardías o recurrentes.

Ha habido informes de intoxicaciones mixtas, en las que agentes anticolinesterásicos como los organofosforados y carbamatos anticolinesterásicos se han mezclado con compuestos organoclorados. En esos casos, los síntomas colinérgicos pueden ser significativos en el inicio, pero el tratamiento agresivo de los hallazgos colinérgicos provoca que el paciente tenga síntomas de intoxicación por compuestos organoclorados, para lo que se necesita tratamiento adicional.[35, 36]

Los proveedores de servicios médicos deben estar alertas a la posibilidad de este tipo de intoxicaciones mixtas en el diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones por pesticidas.

Confirmación de la intoxicación

Los pesticidas organoclorados o sus metabolitos a veces pueden identificarse en la sangre mediante un examen cromatográfico gas-líquido de muestras tomadas a los pocos días de una absorción significativa de pesticidas. Estas pruebas son realizadas por un número limitado de laboratorios gubernamentales, universitarios y privados, a los que normalmente se puede contactar a través de centros de control de intoxicaciones o departamentos de salud. Algunos pesticidas organoclorados o sus productos metabólicos (en particular el DDT, dieldrín, mirex, epóxido de heptacloro y clordecona) persisten en los tejidos y la sangre durante semanas o meses después de la absorción, pero es probable que otros se excreten en unos pocos días, lo que limita la probabilidad de detección. Las concentraciones en sangre tienden a correlacionarse más con la toxicidad aguda, mientras que las encontradas en el tejido adiposo y la leche materna generalmente reflejan una exposición histórica y a más largo plazo.[37]

Los métodos cromatográficos hacen posible la detección de la mayoría de los compuestos organoclorados en concentraciones mucho más bajas que las asociadas con síntomas de toxicidad. Por lo tanto, un hallazgo positivo en una muestra de sangre no justifica, por sí solo, un diagnóstico de intoxicación aguda. Las concentraciones tisulares actuales de la población general para muchos de los compuestos organoclorados están disponibles en el Programa de Biomonitoreo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y pueden ser útiles para interpretar los hallazgos.[38]

Los informes de concentración de lindano en el tejido aparecen en la literatura con más frecuencia que otros compuestos. Se debe tener en cuenta el momento de la toma de muestra de sangre en relación con el tiempo de exposición al interpretar las concentraciones en sangre. En un estudio clínico, se midieron las concentraciones de lindano de 10,3 ng/ml en voluntarios sanos 3 días después de la aplicación en la piel.[39] En un estudio clínico de absorción dérmica infantil en niños con sarna y en un grupo de control no afectado, el lindano alcanzó un máximo de 28 ng/ml 6 horas después de la aplicación en el grupo afectado y de 24 ng/ml en el grupo de control. A las 48 horas, las concentraciones eran de 6 ng/ml y de 5 ng/ml, respectivamente. Los hallazgos de este estudio clínico también proporcionan pruebas de una mayor absorción en la piel escoriada.[17] Un niño con la piel muy escoriada fue tratado por sarna y presentó convulsiones. Tres días después de la exposición, la concentración de lindano era de 54 ng/ml.[4] La mayoría de los informes de toxicidad aguda por lindano involucran concentraciones en sangre de 130 ng/ml o más, y los casos más graves y fatales involucran concentraciones que exceden los 500 ng/ml.[2]

El DDT, DDE y algunos otros compuestos organoclorados todavía se encuentran en concentraciones muy bajas en muestras de sangre de la población general de Estados Unidos, posiblemente debido a la contaminación pasada o actual de bajo nivel de los alimentos por estos pesticidas ambientalmente persistentes.

En general, las concentraciones de compuestos organoclorados en sangre tienen la información más fácilmente disponible para comprender las implicaciones clínicas agudas de las exposiciones. Las mediciones de los metabolitos urinarios de algunos pesticidas organoclorados pueden ser útiles para controlar las exposiciones ocupacionales; sin embargo, los métodos analíticos son complejos y no es probable que permitan detectar cantidades de metabolitos generados por exposiciones mínimas.

Tratamiento de la toxicosis por compuestos organoclorados

1. Observe a las personas con una presunta exposición muy elevada a pesticidas organoclorados por cualquier vía para detectar alteraciones sensoriales, falta de coordinación, dificultad para hablar, aberraciones mentales y actividad motora involuntaria que advertirían de convulsiones inminentes.

2. Si se producen convulsiones, coloque al paciente en posición de decúbito lateral izquierdo con la cabeza hacia abajo. Aleje muebles u otros objetos sólidos con los que podría lastimarse. Si los movimientos de la mandíbula son violentos, coloque láminas linguales acolchadas entre los dientes para proteger la lengua. Siempre que sea posible, quite las dentaduras postizas y otros aparatos dentales removibles. Aspire la secreción oral y faríngea, y cuando sea posible, inserte una vía aérea orofaríngea para mantener un conducto abierto sin obstrucción de la lengua. Minimice el ruido y cualquier manipulación del paciente que pueda desencadenar actividad convulsiva.

3. Administre oxígeno mediante mascarilla. Mantenga el intercambio de gases pulmonares mediante ventilación mecánica siempre que disminuya la respiración.

4. Controle las convulsiones. Es probable que las convulsiones en pacientes causadas por toxicidad por compuestos organoclorados sean prolongadas y difíciles de controlar. El estado epiléptico es común. Por esta razón, los pacientes con convulsiones que no responden inmediatamente a los anticonvulsivos deben ser trasladados lo antes posible a un centro de traumatología y, por lo general, se los deberá ingresar a cuidados intensivos hasta que se controlen las convulsiones y mejore el estado neurológico. Se debe realizar un tratamiento inicial con benzodiazepinas.

Dosis de diazepam

- ***Adultos: 5-10 mg por vía intravenosa, repita cada 5-10 minutos hasta un máximo de 30 mg.***
- ***Niños: 0,2-0,5 mg/kg cada 5 minutos hasta un máximo de 10 mg en niños mayores de 5 años y un máximo de 5 mg en niños menores de 5 años.***

Aunque el lorazepam es ampliamente aceptado como tratamiento de elección para el estado epiléptico, no hay informes de su uso para la intoxicación por compuestos organoclorados. En algunos casos, se ha requerido un tratamiento agresivo de las convulsiones, incluida la incorporación de fenobarbital y la inducción del coma con pentobarbital.

5. Descontamine la piel minuciosamente como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

6. Considere los procedimientos de descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3** si se ha ingerido organoclorado en una cantidad suficiente para causar intoxicación y el paciente se presenta dentro de 1 hora. Si el paciente se presenta más de 1 hora después de la ingestión, el carbón activado puede ser beneficioso. Si el paciente tiene convulsiones, casi siempre es necesario controlar primero las convulsiones antes de intentar la descontaminación gástrica. Se ha recomendado la administración de carbón activado en dichas intoxicaciones, pero hay pocas pruebas en humanos o experimentales que respalden esta modalidad.

7. Especialmente en intoxicaciones por grandes dosis de compuestos organoclorados, controle cuidadosamente la ventilación pulmonar para prevenir insuficiencia respiratoria. Ayude a la ventilación pulmonar mecánica con oxígeno siempre que se produzca una disminución de la respiración. Dado que estos compuestos a menudo se formulan en un vehículo de hidrocarburo, puede ocurrir aspiración de hidrocarburos con la ingestión de estos agentes. La aspiración de hidrocarburos debe tratarse utilizando la práctica médica aceptada como un caso de síndrome de dificultad respiratoria aguda y generalmente requerirá tratamiento en cuidados intensivos.

8. Controle el estado cardíaco de los pacientes gravemente intoxicados mediante el registro continuo de ECG para detectar arritmia.

9. No dé epinefrina, otras aminas adrenérgicas ni atropina a menos que sea absolutamente necesario. La irritabilidad elevada del miocardio inducida por los hidrocarburos clorados predispone a la fibrilación ventricular.

10. No dé aceites o grasas animales o vegetales por vía oral. Mejoran la absorción digestiva de los compuestos organoclorados lipófilos.

11. Controle las convulsiones y los movimientos mioclónicos que a veces persisten durante varios días después de una intoxicación aguda por los compuestos organoclorados que se excretan más lentamente. Es probable que el fenobarbital por vía oral sea eficaz. El esquema posológico debe basarse en las manifestaciones de cada caso individual y en la información que figura en el prospecto.

12. Utilice resina de colestiramina para acelerar la excreción biliar-fecal de los compuestos organoclorados que se eliminan más lentamente.[40]

Dosis de resina de colestiramina

- ***Adultos: Dosis de 4 g, 4 veces al día, antes de las comidas y antes de acostarse.***
- ***Niños: 240 mg/kg/24 horas, dividida, cada 8 horas.***

La dosis se puede mezclar con una fruta con pulpa o líquidos. Nunca se debe administrar en su forma seca y siempre se debe administrar con agua, otros líquidos o una fruta con pulpa. Puede ser necesario un tratamiento prolongado (varias semanas o meses).

13. Durante la convalecencia, mejore la ingestión de carbohidratos, proteínas y vitaminas mediante dieta o tratamiento por vía parenteral.

Referencias

1. Unintentional topical lindane ingestions--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Jun 3 2005;54(21):533-535.
2. Aks SE, Krantz A, Hryhrczuk DO, Wagner S, Mock J. Acute accidental lindane ingestion in toddlers. *Ann Emerg Med.* Nov 1995;26(5):647-651.
3. Fischer TF. Lindane toxicity in a 24-year-old woman. *Ann Emerg Med.* Nov 1994;24(5):972-974.
4. Friedman SJ. Lindane neurotoxic reaction in nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Dermatol.* Aug 1987;123(8):1056-1058.
5. Solomon BA, Haut SR, Carr EM, Shalita AR. Neurotoxic reaction to lindane in an HIV-seropositive patient. An old medication's new problem. *J Fam Pract.* Mar 1995;40(3):291-296.
6. Solomon LM, Fahrner L, West DP. Gamma benzene hexachloride toxicity: a review. *Arch Dermatol.* Mar 1977;113(3):353-357.
7. Tenenbein M. Seizures after lindane therapy. *J Am Geriatr Soc.* Apr 1991;39(4):394-395.
8. Brandt VA, Moon S, Ehlers J, Methner MM, Struttmann T. Exposure to endosulfan in farmers: two case studies. *Am J Ind Med.* Jun 2001;39(6):643-649.
9. Eyer F, Felgenhauer N, Jetzinger E, Pfab R, Zilker TR. Acute endosulfan poisoning with cerebral edema and cardiac failure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(6):927-932.
10. Kucuker H, Sahin O, Yavuz Y, Yurumez Y. Fatal Acute Endosulfan Toxicity: A Case Report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;104:49-51.
11. Oktay C, Goksu E, Bozdemir N, Soyuncu S. Unintentional toxicity due to endosulfan: a case report of two patients and characteristics of endosulfan toxicity. *Vet Hum Toxicol.* Dec 2003;45(6):318-320.
12. Parbhu B, Rodgers G, Sullivan JE. Death in a toddler following endosulfan ingestion. *Clin Toxicol (Phila).* Nov 2009;47(9):899-901.
13. Roberts DM, Dissanayake W, Rezvi Sheriff MH, Eddleston M. Refractory status epilepticus following self-poisoning with the organochlorine pesticide endosulfan. *J Clin Neurosci.* Sep 2004;11(7):760-762.
14. Yavuz Y, Yurumez Y, Kucuker H, Ela Y, Yuksel S. Two cases of acute endosulfan toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* Jun-Aug 2007;45(5):530-532.
15. Echobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen CD, ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1996:649-655.
16. Feldmann RJ, Maibach HI. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol Appl Pharmacol.* Apr 1974;28(1):126-132.
17. Ginsburg CM, Lowry W, Reisch JS. Absorption of lindane (gamma benzene hexachloride) in infants and children. *J Pediatr.* Dec 1977;91(6):998-1000.
18. Rogan WJ. Pollutants in breast milk. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Sep 1996;150(9):981- 990.
19. Stevens MF, Ebell GF, Psaila-Savona P. Organochlorine pesticides in Western Australian nursing mothers. *Med J Aust.* Feb 15 1993;158(4):238-241.
20. Joy RM. The effects of neurotoxicants on kindling and kindled seizures. *Fundam Appl Toxicol.* Feb 1985;5(1):41-65.
21. Hunter J, Maxwell JD, Stewart DA, Williams R, Robinson J, Richardson A. Increased hepatic microsomal enzyme activity from occupational exposure to certain organochlorine pesticides. *Nature.* Jun 16 1972;237(5355):399-401.
22. Booth NH, McDowell JR. Toxicity of hexachlorobenzene and associated residues in edible animal tissues. *J Am Vet Med Assoc.* Mar 15 1975;166(6):591-595.

23. Furie B, Trubowitz S. Insecticides and blood dyscrasias. Chlordane exposure and selflimited refractory megaloblastic anemia. *JAMA.* Apr 19 1976;235(16):1720-1722.

24. Rauch AE, Kowalsky SF, Lesar TS, Sauerbier GA, Burkart PT, Scharfman WB. Lindane (Kwell)-induced aplastic anemia. *Arch Intern Med.* Nov 1990;150(11):2393-2395.

25. Rugman FP, Cosstick R. Aplastic anaemia associated with organochlorine pesticide: case reports and review of evidence. *J Clin Pathol.* Feb 1990;43(2):98-101.

26. Fry DM. Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals. *Environ Health Perspect.* Oct 1995;103 Suppl 7:165-171.

27. Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ, Jr., Arnold SF. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect.* Dec 1996;104(12):1318-1322.

28. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull.* 2006;79-80:219-231.

29. Jurewicz J, Hanke W. Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: Review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health.* 2008;21(2):121-132.

30. Kamel F, Engel LS, Gladen BC, Hoppin JA, Alavanja MC, Sandler DP. Neurologic symptoms in licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Hum Exp Toxicol.* Mar 2007;26(3):243-250.

31. Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology.* Aug 2005;26(4):701- 719.

32. 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.

33. Rosas LG, Eskenazi B. Pesticides and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr.* Apr 2008;20(2):191-197.

34. Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, et al. Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect.* May 2008;116(5):666-673.

35. Cable GG, Doherty S. Acute carbamate and organochlorine toxicity causing convulsions in an agricultural pilot: a case report. *Aviat Space Environ Med.* Jan 1999;70(1):68-72.

36. Thunga G, Sam KG, Khera K, Xavier V, Verma M. Profile of acute mixed organophosphorus poisoning. *Am J Emerg Med.* Jun 2009;27(5):628 e621-623.

37. Frank R, Braun HE. Organochlorine residues in bird species collected dead in Ontario 1972-1988. *Bull Environ Contam Toxicol.* Jun 1990;44(6):932-939.

38. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/exposurereport/. Accessed on 1/2/11.

39. Hosler J, Tschanz C, Hignite CE, Azarnoff DL. Topical application of lindane cream (Kwell) and antipyrine metabolism. *J Invest Dermatol.* Jan 1980;74(1):51-53.

40. Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, Fariss MW, Howell JR, Guzelian PS. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *N Engl J Med.* Feb 2 1978;298(5):243-248.

ASPECTOS DESTACADOS

Derivados de sistemas vivos

Bacillus thuringiensis es el agente vivo más importante.

Generalmente, tienen una toxicidad de bajo orden.

El asesoramiento del centro de control de intoxicaciones puede ayudar a evitar tratamientos potencialmente perjudiciales.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Altamente variables en función de agentes específicos

Varios causan irritación digestiva.

La nicotina puede causar efectos graves en el SNC.

La nicotina y la sabadilla pueden causar efectos cardiovasculares.

TRATAMIENTO

Específico en función del agente

Puede indicarse la descontaminación gástrica, de la piel y de los ojos.

Puede que, para la nicotina y la sabadilla, se requiera un apoyo agresivo.

Avermectina

PRODUCTOS COMERCIALES

avermectina B1 (Abamectin)

benzoato de emamectina (sal de avermectina)

ivermectina

CAPÍTULO 8

Agentes biológicos e insecticidas de origen biológico

En este capítulo, se abordan varios productos insecticidas de origen natural muy utilizados y también ciertos agentes generalmente identificados como agentes de control biológico. Este último grupo incluye muchos agentes de control vivos, aunque solo se abordará en detalle el agente bacteriano *Bacillus thuringiensis*, ya que es uno de los más utilizados. Otros agentes, como las avispas y los insectos parásitos, son tan específicos del huésped que plantean poco o ningún riesgo para el hombre.

Muchos de los pesticidas que se presentan en este capítulo, con la notable excepción de la nicotina, son relativamente menos tóxicos para los mamíferos que para los insectos. En consecuencia, es posible que no se produzcan hallazgos de toxicidad tras la ingestión de estos compuestos. Si bien los médicos siempre deben considerar llamar a su centro regional de control de intoxicaciones (1-800-222-1222) para obtener asesoramiento sobre cualquier intoxicación, puede ser de particular valor en el caso de algunos de estos pesticidas biológicos, para los cuales no es necesario ningún tratamiento y el asesoramiento del centro de control de intoxicaciones puede ayudar a evitar tratamientos potencialmente perjudiciales.

Los agentes se presentan en orden alfabético.

AVERMECTINA

Fuente y productos

La avermectina y los productos relacionados se derivan sintéticamente de la toxina de la bacteria del suelo *Streptomyces avermitilis*. Se utilizan para el control de ácaros, hormigas rojas (estaciones de cebo para hormigas) y otros insectos. La **ivermectina** se utiliza como antihelmíntico y miticida.

Toxicología y signos y síntomas de intoxicación

Las **avermectinas** actúan estimulando el receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que inhibe la conducción nerviosa a los nervios y músculos. El resultado es la parálisis y la muerte del insecto en unos pocos días. Según se informa, los receptores GABA de los mamíferos tienen una afinidad mucho menor por las avermectinas que los receptores GABA de los insectos.[1] Los informes de toxicidad aguda son poco frecuentes en la literatura médica. Las manifestaciones clínicas parecen afectar de manera más prominente a los sistemas nervioso, digestivo y respiratorio. Los pacientes pueden presentar inicialmente náuseas, vómitos, salivación, diarrea y mareos. Las manifestaciones más graves pueden incluir neumonía por aspiración, insuficiencia respiratoria, hipotensión y coma.[1, 2, 3] También se ha informado rabdomiólisis.[2] Un estudio de caso de 19 pacientes demostró una relación dosis/respuesta, y la toxicidad más grave se produjo en pacientes que ingirieron una cantidad entre 67-227 mg/kg. Una excepción fue un paciente que ingirió 15 mg/kg y tuvo síntomas tóxicos graves. La mayoría de los pacientes que ingirieron menos de 40 mg/kg presentaron toxicidad leve o nula.[2]

Tratamiento

1. Proporcione un tratamiento de apoyo, ya que no existe una terapia con antídotos.

2. Elimine la contaminación de la piel con agua y jabón. Elimine la contaminación ocular enjuagando los ojos con agua limpia o solución salina.

3. Si se ingiere, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

AZADIRACTINA

Fuente y productos

Este compuesto es un insecticida obtenido biológicamente, derivado del árbol de neem (*Azadirachta indica*). Es un regulador del crecimiento de insectos que interfiere en la hormona mudadora ecdisona.

Toxicología y signos y síntomas de intoxicación

La **azadiractina** causa irritación dérmica y digestiva grave. Se han observado estimulación y depresión del sistema nervioso central. Este agente se utiliza y fabrica principalmente en la India, por lo que se espera poco uso o exposición en Estados Unidos.

Tratamiento

1. Lave la piel minuciosamente con agua y jabón si ha estado expuesta.

2. No utilice el vaciado gástrico ni la catarsis debido a que causa irritación digestiva grave. No utilice carbón activado cuando haya irritación digestiva grave debido a que posiblemente se necesite una endoscopia digestiva.

BACILLUS THURINGIENSIS

Fuente y productos

Varias cepas de *Bacillus thuringiensis* son patógenas para algunos insectos. Los organismos bacterianos se cultivan y luego se cosechan en forma de esporas para utilizarlos como insecticida. Los métodos de producción varían ampliamente. Las toxinas proteicas y similares a nucleótidos generadas por las formas vegetativas (que infectan a los insectos) son responsables del efecto insecticida. Las esporas están formuladas como polvos humectables, concentrados fluidos y gránulos para su aplicación en cultivos y para el control de mosquitos y moscas negras.

Toxicología y signos y síntomas de intoxicación

Las variedades de ***Bacillus thuringiensis*** utilizadas comercialmente sobreviven cuando se inyectan en ratones, y al menos una de las toxinas insecticidas purificadas es tóxica para los ratones. Las infecciones en humanos han sido extremadamente raras. Se informa un único caso de ingestión por voluntarios de *Bacillus thuringiensis var. galleriae* que provocó fiebre y síntomas digestivos. Sin embargo, este agente específico no está registrado como pesticida. Los productos de *B. thuringiensis* están exentos de tolerancias sobre productos agrícolas sin procesar en Estados Unidos. No se han informado efectos irritantes ni sensibilizantes en trabajadores que preparan y aplican productos comerciales. Se ha informado un solo caso de úlcera corneal causada por una salpicadura de suspensión de *B. thuringiensis* en los ojos.[4]

PRODUCTOS COMERCIALES

Hay distintas variedades disponibles:

kurstaki

israelensis

aizawai

morrisoni

tenebrionis

Tratamiento

1. Elimine la contaminación de la piel con agua y jabón. Elimine la contaminación ocular enjuagando los ojos con abundante agua limpia o solución salina. Si la irritación persiste o si hay algún indicio de infección, remita al paciente para que reciba tratamiento adicional.

2. Observe a un paciente que ha ingerido un producto de *B. thuringiensis* para detectar manifestaciones de gastroenteritis bacteriana: calambres abdominales, vómitos y diarrea. Es probable que la enfermedad sea autolimitada, si llegara a producirse. Se deben tratar los síntomas del paciente, y se le deben proporcionar líquidos a este según corresponda.

EUGENOL

Fuente y productos

Este compuesto se deriva del aceite de clavo, que se encuentra en el capullo seco de *Eugenia caryophyllata*. Se utiliza para atraer insectos. También se utiliza en numerosos productos dentales, lo que explica algunos de los informes de toxicidad.[5]

Toxicología

El **eugenol** es similar en sus efectos clínicos al fenol en términos de sus propiedades cáusticas. Aunque funciona como anestésico, en grandes dosis, puede provocar quemaduras en las superficies epiteliales.[6] El desprendimiento de las membranas mucosas se produjo como una reacción alérgica a una pequeña dosis aplicada tópicamente en la boca.[5] Se han informado lesiones en la mucosa gástrica en animales, pero no se observaron lesiones en la endoscopia después de la ingestión de aceite de clavo.[7] Grandes dosis pueden provocar coma, acidosis metabólica, convulsiones, disfunción hepática y coagulación intravascular diseminada.[8, 9, 10] La ingestión en grandes cantidades puede ser particularmente tóxica en niños. El mecanismo de toxicidad hepática parece ser semejante al de la intoxicación por acetaminofén, en el que el eugenol es metabolizado por el sistema citocromo-p450 para producir un metabolito de quinona toxicológicamente activo y el consiguiente agotamiento del glutatión.[11, 12]

Tratamiento

1. Proporcione tratamiento de apoyo según sea necesario, ya que no existe antídoto.

2. Considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***, en caso de ingestión. Si hay quemaduras en las mucosas, considere la posibilidad de realizar una endoscopia para buscar otras ulceraciones.

Existe un informe sobre el uso de n-acetilcisteína a la misma dosis prescrita para el acetaminofén. Se observa que las concentraciones de transaminasas hepáticas del paciente comenzaron a disminuir bruscamente después de iniciar el tratamiento con NAC.[9] Sin más estudios, es difícil recomendarlo como tratamiento habitual.

ÁCIDO GIBERÉLICO (GIBERELINA, GA_3)

Fuente y productos

El ácido giberélico no es un pesticida, pero se usa comúnmente en la producción agrícola como agente promotor del crecimiento. Es un producto metabólico de un hongo cultivado, formulado en comprimidos, granulados y concentrados líquidos para su aplicación al suelo debajo de plantas y árboles en crecimiento.

Toxicología

Los animales de experimentos toleran grandes dosis orales de **ácido giberélico** sin presentar efectos adversos aparentes. No se han informado intoxicaciones en humanos. No se ha informado sensibilización, y los efectos irritantes no son notables.

Tratamiento

1. Proporcione un tratamiento de apoyo para cualquier efecto tóxico en humanos, ya que no se conoce ningún antídoto.
2. Elimine la contaminación de la piel con agua y jabón. Elimine la contaminación de los ojos enjuagándolos con agua limpia o solución salina. Si se produce irritación, remita al paciente para que reciba tratamiento médico adicional.
3. En caso de una ingestión significativa, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***, aunque puede que no sea necesario. En los centros de control de intoxicaciones, recibirá información sobre si está indicado cierto tratamiento en función de la ingestión.

NICOTINA

Fuente y productos

La nicotina es un alcaloide que se encuentra en las hojas de muchas especies de plantas, pero normalmente se obtiene comercialmente de la planta del tabaco (*Nicotiana tabacum*). En el pasado, se ha comercializado una solución al 95 % del alcaloide libre en disolvente orgánico como fumigante de invernadero. Otro producto utilizado con el mismo fin es una solución acuosa de sulfato de nicotina al 40 %. Ambos productos producen una volatilización significativa de la nicotina. Los insecticidas comerciales de nicotina se conocen desde hace mucho tiempo como "Black Leaf 40". Esta formulación se suspendió en 1992, aunque en ocasiones todavía se pueden encontrar antiguas preparaciones de insecticidas de nicotina.[13] El último producto de nicotina registrado restante se discontinuará a partir de 2013 a solicitud del solicitante de registro.[14] Hoy en día, la mayoría de las intoxicaciones por nicotina son el resultado de la ingestión de productos de tabaco y de la ingestión o uso incorrecto de productos de reemplazo de nicotina, como chicles de nicotina y parches transdérmicos.[15, 16] Sin embargo, aún pueden producirse ingestiones de productos pesticidas antiguos.[17]

Toxicología

El alcaloide de **nicotina** se absorbe eficazmente por el intestino, los pulmones y la piel. Se produce una biotransformación amplia en el hígado, y entre el 70-75 % se produce como efecto de primer paso.[18] Tanto el hígado como el riñón intervienen en la formación y excreción de múltiples productos finales, que se excretan en unas pocas horas. Las estimaciones de la semivida de la nicotina oscilan entre aproximadamente 1 hora en fumadores y hasta 2 horas en no fumadores.[19, 20]

La acción tóxica es compleja. En dosis bajas, se estimulan los ganglios autónomos. En dosis más altas, se producen el bloqueo de los ganglios autónomos y de las uniones neuromusculares del músculo esquelético, y efectos directos sobre el sistema nervioso central. La parálisis y el colapso vascular son características destacadas de la intoxicación aguda, pero la muerte suele deberse a parálisis respiratoria, que puede producirse inmediatamente después de los primeros síntomas de intoxicación.[14, 17] La nicotina no es un inhibidor de la enzima de colinesterasa.

Nicotina

ASPECTOS DESTACADOS

Absorbida eficientemente por el intestino, los pulmones y la piel

Impactos en el SNC

Impactos respiratorios

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Salivación, sudoración, mareos, náuseas, vómitos, diarrea

Posible ardor en boca/garganta, agitación, confusión, dolor de cabeza, dolor abdominal

Síntomas cardiovasculares con dosis/exposición elevadas

TRATAMIENTO

Descontamine los ojos y la piel.

Mantenga despejadas las vías respiratorias.

Limite la absorción digestiva.

Atropina por vía intravenosa si está indicada

Controle las convulsiones.

Signos y síntomas de intoxicación

Síntomas tempranos y significativos de intoxicación incluyen salivación, sudoración, mareos, náuseas, vómitos y diarrea. Se informan sensaciones de ardor en la boca y la garganta, agitación, confusión, dolor de cabeza, y dolor abdominal. Los síntomas cardiovasculares son significativos con una exposición elevada. En caso de intoxicación grave, el colapso cardiovascular se manifiesta por bradicardia u otras arritmias, y por choque hipotensivo.[13, 17, 21, 22, 23] Los pacientes pueden tener disnea, luego insuficiencia respiratoria y pérdida del conocimiento.[13, 21, 22, 23] En algunos casos, la hipertensión y la taquicardia pueden preceder a la hipotensión y la bradicardia.[21, 22] También puede haber convulsiones.[13, 17, 22] En un caso de ingestión de una dosis elevada de pesticida alcaloide de nicotina, el paciente presentó asistolia en 2 minutos. Posteriormente, presentó convulsiones e hipotensión refractaria.[13] Un niño presentó convulsiones, depresión respiratoria y encefalopatía hipóxica después de ingerir un pesticida que contenía nicotina.[17]

Si aparecen síntomas de intoxicación durante la exposición a un insecticida de nicotina transportado por el aire, se debe sacar a la persona del ambiente contaminado inmediatamente y se debe lavar cualquier área de la piel que pueda estar contaminada. Luego, se debe llevar al paciente al centro de tratamiento más cercano. Aunque una intoxicación leve puede resolverse sin tratamiento, a menudo es difícil predecir la gravedad final de la intoxicación al inicio.

Confirmación de la intoxicación

La concentración en orina, plasma y saliva del metabolito cotinina se puede utilizar para confirmar la absorción de nicotina. Sin embargo, estos estudios generalmente deben enviarse a un laboratorio de referencia y no son clínicamente útiles en casos de toxicidad aguda. El tratamiento debe basarse en la presentación y los hallazgos clínicos. Si es necesario, la confirmación del laboratorio se puede realizar en una fecha posterior.

Tratamiento de la toxicosis por nicotina

1. Si el líquido o el aerosol han entrado en contacto con la piel, lave bien el área con agua y jabón. Si los ojos han sido contaminados, enjuáguelos minuciosamente con agua limpia o solución salina. Si la irritación persiste, remita al paciente para que reciba tratamiento médico especializado.

2. Si hay algún indicio de pérdida del impulso respiratorio, mantenga la ventilación pulmonar mecánica. Por lo general, se puede sobrevivir a los efectos tóxicos de la nicotina distintos de la depresión respiratoria. Por lo tanto, mantener un intercambio gaseoso adecuado es de suma importancia.

3. Si se ha ingerido recientemente un producto que contiene nicotina, tome medidas inmediatas para limitar la absorción digestiva. Si el paciente está completamente alerta, administre inmediatamente carbón activado por vía oral como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Este es, probablemente, el mejor paso inicial en el tratamiento. Dado que la mayoría de los pacientes que ingieren nicotina presentan vómitos importantes, no siempre es necesario el carbón activado. No administre catárticos ni jarabe de ipecacuana.

4. Trate a los pacientes con intoxicación grave en cuidados intensivos, preferentemente tras consultar al sector de toxicología, si está disponible. Controle el estado cardíaco mediante electrocardiografía y mida la presión arterial con frecuencia. Puede ser necesaria la reanimación cardiopulmonar. El colapso vascular puede requerir la administración de vasopresores. También pueden ser necesarias infusiones de soluciones electrolíticas, plasma o sangre para combatir el choque.

5. Trate la estimulación parasimpática excesiva, como la hipersecreción grave (especialmente salivación y diarrea) o la bradicardia, con sulfato de atropina por vía intravenosa. No existe un antídoto específico para la intoxicación por nicotina.

Dosis de sulfato de atropina

- ***Adultos y niños mayores de 12 años:*** **0,5-1,0 mg por vía intravenosa lenta, repita cada 5 minutos si es necesario.**
- ***Niños menores de 12 años:*** **0,02 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa lenta, repita cada 5 minutos si es necesario. (Dosis mínima de 0,1 mg).**

6. Controle las convulsiones como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

ROTENONA

Fuente y productos

Aunque esta sustancia natural está presente en varias plantas, la fuente de la mayor parte de la rotenona utilizada en Estados Unidos es la raíz seca de derris importada de América Central y del Sur. Está formulada en forma de polvos y aerosoles (menos del 5 % del principio activo) para uso en jardines y cultivos de alimentos. Muchos productos contienen butóxido de piperonilo como sinergista, y algunos productos comerciales incluyen otros pesticidas. La rotenona se degrada rápidamente en el ambiente. Se aplican emulsiones de rotenona a lagos y estanques para matar peces.

Toxicología y manifestaciones de la intoxicación

Aunque la **rotenona** es tóxica para el sistema nervioso de insectos, peces y aves, los productos comerciales de rotenona han presentado pocos riesgos para el hombre durante muchas décadas. No se han informado muertes ni intoxicaciones sistémicas en humanos en relación con el uso habitual. Sin embargo, hay un informe de la muerte de una niña que ingirió un producto llamado "Gallocide", que contiene rotenona y aceites etéreos, incluido el aceite de clavo (eugenol). Presentó una pérdida gradual del conocimiento durante 2 horas y murió de un paro respiratorio.[24]

Ha habido algunos informes de síntomas tóxicos después de la exposición ocupacional. La irritación de los ojos es el más frecuente. Además, se ha informado el entumecimiento de las membranas mucosas orales en trabajadores que recibieron polvo de la raíz de derris en polvo en la boca. También se han informado dermatitis, irritación de las vías respiratorias, dolor de cabeza y neuropatía periférica.[25]

Cuando se inyectó rotenona en animales, se observaron temblores, vómitos, falta de coordinación, convulsiones y paro respiratorio. Estos efectos no se han informado en humanos con exposición ocupacional.

Tratamiento de la toxicosis por rotenona

1. Proporcione un tratamiento de apoyo, ya que no existe un antídoto específico.

2. Elimine la contaminación de la piel lavándola con agua y jabón. Elimine la contaminación de los ojos enjuagándolos minuciosamente con agua limpia o solución salina. Quite por completo el polvo que haya en la boca. Si la irritación persiste, remita al paciente para que reciba tratamiento médico adicional.

3. Si se ha ingerido y retenido una gran cantidad de un producto que contiene rotenona, considere la descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

SABADILLA (ALCALOIDE DE *VERATRUM*)

Fuente y productos

La sabadilla se compone de semillas maduras en polvo de un lirio sudamericano. El único uso registrado que queda en Estados Unidos es la aplicación agrícola a cítricos, aguacates y mangos.[26] Los alcaloides insecticidas son los de la planta *Veratrum*. La concentración de alcaloides en la sabadilla comercial suele ser inferior al 0,5 %. Hoy en día, se usa poca o ninguna cantidad de sabadilla en Estados Unidos, pero probablemente se use en otros países. Aunque la intoxicación por preparaciones medicinales de *Veratrum* puede haber ocurrido en el pasado remoto, la intoxicación sistémica por preparaciones de sabadilla utilizadas como insecticidas ha sido muy rara. Gran parte de los encuentros tóxicos con el alcaloide de *Veratrum* se producen por la ingestión inadvertida de la planta *Veratrum* o de una planta relacionada del género *Zigadenus*.[27, 28]

Toxicología

El polvo de **sabadilla** es muy irritante para las vías respiratorias superiores, provoca estornudos y también es irritante para la piel. Los alcaloides de *Veratrum* aparentemente se absorben a través de la piel y el intestino, y probablemente también por los pulmones. Los alcaloides de *Veratrum* tienen una acción similar a la digitálica sobre los músculos del corazón (alteraciones de la conducción y arritmia).[27, 29, 30]

Signos y síntomas de intoxicación

Los síntomas destacados de la intoxicación por alcaloides de *Veratrum* son náuseas y vómitos intensos, aumento de la salivación, y cambios en el estado mental. Los efectos cardiovasculares pueden ser graves, incluidas hipotensión y bradicardia. En ingestiones grandes, pueden producirse otras arritmias o bloqueo A-V. Estos síntomas suelen resolverse en 24 horas.[27, 29, 30]

Tratamiento de la toxicosis por sabadilla

1. Elimine la contaminación lavando minuciosamente la piel con agua y jabón. Enjuague los ojos, si están afectados, con abundante agua limpia o solución salina. Si la irritación de la piel o los ojos persiste, remita al paciente para que reciba tratamiento médico adicional.

2. Considere la descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

3. Si existe la sospecha de que se han absorbido cantidades significativas de alcaloides de sabadilla, controle la actividad cardíaca para detectar arritmias y defectos de conducción con un ECG. Remita al paciente con toxicidad grave a cuidados intensivos. Trate la bradicardia con atropina.[29, 30]

Dosis de sulfato de atropina

- ***Adultos y niños mayores de 12 años: 0,5-1,0 mg por vía intravenosa lenta, repita cada 5 minutos si es necesario.***
- ***Niños menores de 12 años: 0,02 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa lenta, repita cada 5 minutos si es necesario. (Dosis mínima de 0,1 mg).***

ESPINOSINAS

Fuente y productos

Spinosad es un pesticida sintético de base biológica que se utiliza para controlar una variedad de insectos, incluidas pulgas, ácaros, hormigas rojas, orugas, moscas de la fruta y larvas de escarabajos de las hojas. Recientemente, ha sido aprobado para tratar los piojos en humanos.[31] Las espinosinas se derivan de la rara bacteria actinomiceto que habita en el suelo llamada *Saccharopolyspora spinosa.*

Toxicología y manifestaciones de la intoxicación

Spinosad debe ser ingerido por la plaga objetivo para controlarla. Provoca una rápida excitación del sistema nervioso del insecto y actúa relativamente rápido. Las espinosinas interfieren en la función nicotínica y también alteran la función GABA en las neuronas del sistema nervioso central; sin embargo, no se unen a los sitios de receptores.[32] Spinosad tiene una baja toxicidad oral en mamíferos (la LD_{50} en ratas es de >3000 mg/kg).[33] Al igual que el fipronil, las espinosinas tienen una afinidad mucho mayor por los insectos que por los mamíferos. No ha habido informes de toxicidad humana en la literatura médica.

Tratamiento

1. Proporcione un tratamiento de apoyo en caso de que se produzcan efectos tóxicos en humanos, ya que no se conoce ningún antídoto.
2. Elimine la contaminación de la piel con agua y jabón. Elimine la contaminación de los ojos enjuagándolos con agua limpia o solución salina. Si se produce irritación, remita al paciente para que reciba tratamiento médico adicional.
3. En caso de una ingestión significativa, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***, aunque puede que no sea necesario. En los centros de control de intoxicaciones, recibirá información sobre si está indicado cierto tratamiento en función de la ingestión.

ESTREPTOMICINA

Fuente y productos

El sulfato y el nitrato de estreptomicina se utilizan como pesticidas para el control de una variedad de patógenos bacterianos de plantas comercialmente importantes. La estreptomicina es un antibiótico derivado del crecimiento de *Streptomyces griseus*.

Toxicología

La **estreptomicina** comparte un perfil tóxico con los antibióticos aminoglucósidos comúnmente utilizados para tratar enfermedades humanas. Sus principales modos de toxicidad son la nefrotoxicidad y la ototoxicidad. Afortunadamente, se absorbe inadecuadamente en el tubo digestivo, por lo que es poco probable que se produzca toxicidad sistémica por ingestión. Puede causar algunas náuseas leves y malestar digestivo.

Tratamiento

Si se ha ingerido una gran cantidad y ha transcurrido 1 hora o menos, considere la descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

Referencias

1. Yen TH, Lin JL. Acute poisoning with emamectin benzoate. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(5):657-661.

2. Chung K, Yang CC, Wu ML, Deng JF, Tsai WJ. Agricultural avermectins: an uncommon but potentially fatal cause of pesticide poisoning. *Ann Emerg Med.* Jul 1999;34(1):51-57.

3. Soyuncu S, Oktay C, Berk Y, Eken C. Abamectin intoxication with coma and hypotension. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45(3):299-300.

4. Samples JR, Buettner H. Corneal ulcer caused by a biologic insecticide *(Bacillus thuringiensis)*. *Am J Ophthalmol.* Feb 1983;95(2):258-260.

5. Barkin ME, Boyd JP, Cohen S. Acute allergic reaction to eugenol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* Apr 1984;57(4):441-442.

6. Isaacs G. Permanent local anaesthesia and anhidrosis after clove oil spillage. *Lancet.* Apr 16 1983;1(8329):882.

7. Lane BW, Ellenhorn MJ, Hulbert TV, McCarron M. Clove oil ingestion in an infant. *Hum Exp Toxicol.* Jul 1991;10(4):291-294.

8. Brown SA, Biggerstaff J, Savidge GF. Disseminated intravascular coagulation and hepatocellular necrosis due to clove oil. *Blood Coagul Fibrinolysis.* Oct 1992;3(5):665-668.

9. Eisen JS, Koren G, Juurlink DN, Ng VL. N-acetylcysteine for the treatment of clove oil-induced fulminant hepatic failure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(1):89-92.

10. Hartnoll G, Moore D, Douek D. Near fatal ingestion of oil of cloves. *Arch Dis Child.* Sep 1993;69(3):392-393.

11. Mizutani T, Satoh K, Nomura H. Hepatotoxicity of eugenol and related compounds in mice depleted of glutathione: structural requirements for toxic potency. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* Jul 1991;73(1):87-95.

12. Thompson D, Constantin-Teodosiu D, Egestad B, Mickos H, Moldeus P. Formation of glutathione conjugates during oxidation of eugenol by microsomal fractions of rat liver and lung. *Biochem Pharmacol.* May 15 1990;39(10):1587-1595.

13. Lavoie FW, Harris TM. Fatal nicotine ingestion. *J Emerg Med.* May-Jun 1991;9(3):133- 136.

14. United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision (RED) for nicotine. 2008. http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDs/nicotine_red.pdf. Accessed December 30, 2012.

15. Pereira CB, Strupp M, Eggert T, Straube A, Brandt T. Nicotine-induced nystagmus: three-dimensional analysis and dependence on head position. *Neurology.* Nov 28 2000;55(10):1563-1566.

16. Wain AA, Martin J. Can transdermal nicotine patch cause acute intoxication in a child? A case report and review of literature. *Ulster Med J.* May 2004;73(1):65-66.

17. Rogers AJ, Denk LD, Wax PM. Catastrophic brain injury after nicotine insecticide ingestion. *J Emerg Med.* Feb 2004;26(2):169-172.

18. Svensson CK. Clinical pharmacokinetics of nicotine. *Clin Pharmacokinet.* Jan 1987;12(1):30-40.

19. Feyerabend C, Ings RM, Russel MA. Nicotine pharmacokinetics and its application to intake from smoking. *Br J Clin Pharmacol.* Feb 1985;19(2):239-247.

20. Kyerematen GA, Damiano MD, Dvorchik BH, Vesell ES. Smoking-induced changes in nicotine disposition: application of a new HPLC assay for nicotine and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* Dec 1982;32(6):769-780.

21. Malizia E, Andreucci G, Alfani F, Smeriglio M, Nicholai P. Acute intoxication with nicotine alkaloids and cannabinoids in children from ingestion of cigarettes. *Hum Toxicol.* Apr 1983;2(2):315-316.

22. Sanchez P, Ducasse JL, Lapeyre-Mestre M, et al. Nicotine poisoning as a cause of cardiac arrest? *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(4):475-476.

23. Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, Litovitz T. Self-poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(6):691-698.

24. De Wilde AR, Heyndrickx A, Carton D. A case of fatal rotenone poisoning in a child. *J Forensic Sci.* Oct 1986;31(4):1492-1498.

25. United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Rotenone. 2007; http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/rotenone_red.pdf.

26. United States Environmental Protection Agency. Reregistration Eligibility Decision (RED) Exposure and Risk Assessment on Lower Risk Pesticide Chemicals Sabadilla Alkaloids. 2004; http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/sabadilla_red.pdf.

27. Dunnigan D, Adelman RD, Beyda DH. A young child with altered mental status. *Clin Pediatr (Phila).* Jan-Feb 2002;41(1):43-45.

28. Heilpern KL. Zigadenus poisoning. *Ann Emerg Med.* Feb 1995;25(2):259-262.

29. Jaffe AM, Gephardt D, Courtemanche L. Poisoning due to ingestion of *Veratrum viride* (false hellebore). *J Emerg Med.* Mar-Apr 1990;8(2):161-167.

30. Quatrehomme G, Bertrand F, Chauvet C, Ollier A. Intoxication from *Veratrum album*. *Hum Exp Toxicol.* Mar 1993;12(2):111-115.

31. Kirst HA. The spinosyn family of insecticides: realizing the potential of natural products research. *J Antibiot (Tokyo).* Mar;63(3):101-111.

32. Sparks TC, Crouse G.D., Durst, G. Natural products as insecticides: the biology, biochemistry and quantitative structure-- activity relationships of spinosyns and spinodoids. *Pest Manag Sci.* 2001;57:896-905.

33. Stebbins KE, Bond DM, Novilla MN, Reasor MJ. Spinosad insecticide: subchronic and chronic toxicity and lack of carcinogenicity in CD-1 mice. *Toxicol Sci.* Feb 2002;65(2):276-287.

ASPECTOS DESTACADOS

Múltiples agentes con una toxicidad muy variable

Los agentes de preocupación incluyen boratos, fluoruros y piretroides.

Los neonicotinoides son una clase más nueva que merece atención debido a su uso generalizado y su toxicidad.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Variables y estrechamente relacionados con el agente específico

En casos con síntomas del SNC, se debe sospechar de intoxicación por ácido bórico, fluoruros, n-fenilpirazol y neonicotinoides.

TRATAMIENTO

Específico en función del agente

Descontaminación de piel/ojos

Considere la descontaminación digestiva en función de los factores de cantidad e intervalo de tiempo.

Los síntomas graves del SNC pueden requerir tratamiento en cuidados intensivos.

CAPÍTULO 9

Otros insecticidas y acaricidas

En este capítulo, se abordan los insecticidas y acaricidas que tienen características toxicológicas distintas de los insecticidas analizados en capítulos anteriores. Se analiza el benzoato de bencilo, los boratos, el clordimeformo, el clorobencilato, la cihexatina, los fluoruros, el fipronil (un insecticida de n-fenilpirazol), los compuestos de urea haloaromáticos sustituidos, el metopreno, los neonicotinoides, la propargita y el azufre.

BENZOATO DE BENCILO

Incorporado en lociones y pomadas, este agente se utiliza desde hace muchos años en medicina veterinaria y humana contra ácaros y piojos.

Toxicología

Aparte de casos ocasionales de irritación de la piel, los efectos adversos han sido pocos. Se desconoce la eficacia de la absorción cutánea. El **benzoato de bencilo** absorbido se biotransforma rápidamente en ácido hipúrico que se excreta en la orina. La toxicidad oral en animales es baja, con valores de LD_{50} entre 2-3 g/kg en ratas y gatos. Cuando se administra en grandes dosis a animales de laboratorio, el benzoato de bencilo causa excitación, falta de coordinación, parálisis de las extremidades, convulsiones, parálisis respiratoria y muerte.[1] Se han informado muy pocas exposiciones humanas al Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones.

Tratamiento

1. Si aparece un efecto irritante significativo, suspenda el uso del producto y limpie la piel con agua y jabón. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, obtenga tratamiento médico especializado en un centro de salud.

2. Si se ha ingerido y retenido una cantidad potencialmente tóxica, y se atiende al paciente poco después de la exposición, se debe considerar la descontaminación digestiva. Si se producen convulsiones, se pueden tratar con benzodiazepinas.

ÁCIDO BÓRICO Y BORATOS

Los productos de ácido bórico y borato se pueden formular en forma de comprimidos y polvo para matar larvas en áreas de confinamiento de ganado y cucarachas en residencias. En raras ocasiones, las soluciones se pulverizan como herbicidas no selectivos.

Toxicología

Al determinar la toxicidad del **ácido bórico** por la ingestión, es importante distinguir entre exposición aguda y crónica. La ingestión crónica es más probable que cause

una toxicidad significativa que la exposición aguda.[2, 3] Los **boratos** se absorben bien por el intestino y por la piel escoriada o quemada, pero no por la piel intacta.[4] El riñón los excreta eficazmente. La semivida de residencia en humanos es en promedio de 13 horas, con un intervalo de 4-28 horas.[2]

Signos y síntomas de intoxicación

Por lo general, el ácido bórico es de menor toxicidad en comparación con otros insecticidas que se usan ampliamente en Estados Unidos. Se ha descrito una serie de 784 pacientes sin víctimas fatales y con una toxicidad mínima. Solo el 12 % de estos pacientes presentaban síntomas de toxicidad, principalmente en el tubo digestivo.[2] Sin embargo, se han informado intoxicaciones fatales.[3, 5, 6] Un gran número de intoxicaciones en recién nacidos se produjeron en las décadas de 1950 y 1960, y a menudo causaron la muerte.[7, 8] Históricamente, muchas intoxicaciones han sido el resultado de usos imprudentes en la medicina humana destinados a suprimir el crecimiento bacteriano, como compresas para quemaduras, polvos para la dermatitis del pañal y soluciones de irrigación.[4, 9]

Los polvos y pelets de ácido bórico esparcidos por el suelo de las casas pueden representar un peligro para los niños. Su uso frecuente para el control de cucarachas aumenta el acceso para la ingestión. En consecuencia, se siguen informando en la literatura médica casos de ingestión accidental o con fines suicidas.[5, 6, 10, 11, 12] Un niño pequeño murió tras una ingestión masiva de polvo de ácido bórico que estaba almacenado en un mueble del baño.[5] Un hombre de 82 años ingirió accidentalmente 30 ml de ácido bórico en lugar del sulfato de magnesio que debía tomar para una preparación para una colonoscopia.[10] Se han notificado tres casos de aparentes intentos de suicidio en adultos.[11, 12, 13] El polvo de bórax es moderadamente irritante para la piel. El polvo inhalado provocó irritación de las vías respiratorias en los trabajadores de una planta de bórax. Los síntomas incluyeron irritación nasal, sequedad de las membranas mucosas, tos, dificultad para respirar y opresión en el pecho.[14, 15]

El tubo digestivo, el sistema renal, la piel, el sistema vascular y el cerebro son los principales órganos y tejidos afectados. Las náuseas, los vómitos persistentes, el dolor abdominal y la diarrea reflejan una gastroenteritis tóxica.[2, 3, 9] En intoxicaciones graves, se ha informado una erupción cutánea de color rojo intenso, que afecta con mayor frecuencia a las palmas de las manos, las plantas de los pies, las nalgas y el escroto. Se ha caracterizado por tener "aspecto de langosta hervida". Al eritema intenso le sigue una exfoliación amplia.[3, 8, 11, 16] Esto puede ser difícil de distinguir del síndrome estafilocócico de piel escaldada.[16] Se ha informado alopecia reversible después de la exposición al ácido bórico y a compuestos relacionados.[17, 18, 19]

Puede producirse dolor de cabeza, agitación, debilidad, letargo, inquietud y temblores, pero son menos frecuentes que los efectos digestivos.[2, 10] Siete bebés que estuvieron expuestos a una mezcla de bórax y miel en sus chupetes presentaron convulsiones.[20] La pérdida del conocimiento y la depresión respiratoria indican una lesión cerebral potencialmente mortal. La cianosis, el pulso débil, la hipotensión y la piel fría y húmeda indican choque, que a veces es la causa de la muerte en caso de intoxicación por borato.[3, 6, 9] La hipotensión y, en ocasiones, la hipertensión pueden ocurrir incluso en casos más leves cuando las víctimas se recuperan por completo.[10, 11]

La insuficiencia renal aguda (oliguria o anuria) puede ser consecuencia de un choque, de una acción tóxica directa sobre las células de los túbulos renales o posiblemente de ambos. Ocurre en caso de intoxicación grave por borato.[3, 6, 8, 16] La acidosis metabólica puede ser consecuencia del propio ácido, actividad convulsiva o anomalías metabólicas.[3] A veces, hay fiebre en ausencia de infección.

Confirmación de la intoxicación

El borato se puede medir en suero mediante métodos colorimétricos, así como mediante métodos espectrométricos atómicos de alta temperatura. En estudios clínicos, las concentraciones séricas de ácido bórico y boro en individuos no intoxicados oscilaron entre 0,0-0,2 mg/dl en adultos y entre 0,0-0,125 mg/dl en niños.[9, 21, 22] Las concentraciones informadas en incidentes tóxicos han variado ampliamente, y se considera que las concentraciones séricas son de poca utilidad como guía del tratamiento.[2, 9, 21]

Ácido bórico/boratos

PRODUCTOS COMERCIALES

Ácido bórico, tetraborato de sodio decahidratado, poliboratos de sodio (descontinuado en 1992)

ASPECTOS DESTACADOS

La ingestión crónica tiene más probabilidades de causar una toxicidad significativa que la aguda.

Absorbidos por el intestino y por la piel raspada/quemada (no intacta)

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea

Intoxicaciones graves: eritema ("langosta hervida") y exfoliación

Pueden presentarse síntomas del SNC.

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel/ojos

Considere la descontaminación digestiva.

En una ingestión significativa o prolongada, se pueden requerir líquidos por vía intravenosa y control cardíaco.

Tratamiento

1. Descontamine la piel con agua y jabón como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, remita al paciente para que reciba tratamiento médico especializado en un centro de atención de la salud.

2. En el caso de intoxicaciones agudas, si se ha ingerido una gran cantidad y se atiende al paciente dentro de la hora posterior a la exposición, se puede considerar la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**. Es importante tener en cuenta que los vómitos y la diarrea son frecuentes y que una intoxicación grave puede estar asociada con convulsiones.

3. Si se ha producido una ingestión masiva de borato (varios gramos), o si la ingestión de borato se ha prolongado durante varios días, administre líquidos como D5NS o lactato de Ringer por vía intravenosa para mantener la excreción urinaria del borato. Controle periódicamente el equilibrio de líquidos y los electrolitos séricos (incluido el estado ácido-base). Controle el estado cardíaco mediante un ECG. Analice la orina en busca de proteínas y células para detectar lesión renal, y si es posible, controle la concentración sérica del borato. La acidosis metabólica se puede tratar con bicarbonato de sodio. Si se presenta un choque, trátelo como corresponde. Administre oxígeno continuamente. Si se produce oliguria (se forman menos de 25-30 ml de orina por hora), se deben disminuir o suspender los líquidos por vía intravenosa para evitar sobrecargar la circulación. Por lo general, estos pacientes deben ser remitidos a un centro capaz de brindar cuidados intensivos a pacientes en estado crítico.

4. Considere la hemodiálisis en intoxicaciones graves si el paciente no responde a la terapia convencional. Se ha demostrado que la diálisis mejora la eliminación del ácido bórico incluso en presencia de una función renal normal.[2, 7, 10, 12] No existe consenso sobre su uso. La diuresis forzada también se ha utilizado con éxito en las primeras etapas de intoxicación.[13]

   Históricamente, la diálisis peritoneal se realizaba en casos de intoxicación por borato, y se pensaba que era tan eficaz como la exanguinotransfusión, y más segura que esta, para eliminar el borato.[8, 23] Se ha informado que la exanguinotransfusión es eficaz en exposiciones crónicas. No se ha realizado ningún estudio clínico significativo sobre la eficacia. Hoy en día, rara vez se utilizan la exanguinotransfusión y la diálisis peritoneal en el tratamiento de intoxicaciones agudas.[2]

5. Controle las convulsiones como se recomienda para otros agentes y como se describe en el **Capítulo 3**.

CLORDIMEFORMO

Las formulaciones son concentrados emulsionables y polvos solubles en agua. El clordimeformo demuestra una buena absorción dérmica y puede inhalarse. Es un ovicida y acaricida. Todos los registros en Estados Unidos están actualmente cancelados.

Toxicología

En un episodio informado de exposición ocupacional al **clordimeformo**, varios trabajadores presentaron hematuria. La fuente de sangre en la orina era cistitis hemorrágica, probablemente debido a los productos de biodegradación de la cloranilina. Los síntomas informados por los trabajadores afectados incluyeron hematuria macroscópica, disuria, frecuencia y urgencia urinarias, secreción del pene, dolor abdominal y de espalda, sensación de "calor" generalizada, somnolencia, erupción cutánea y descamación, sabor dulce, y anorexia. Los síntomas persistieron durante 2-8 semanas después de terminar la exposición.[24] En un solo caso, se informó metahemoglobinemia.[25]

El clordimeformo no es un inhibidor de la colinesterasa.

Confirmación de la intoxicación

Aunque existen métodos para medir los productos de excreción urinaria, estas pruebas generalmente no están disponibles en el entorno clínico.

Tratamiento

1. Descontamine minuciosamente la piel con agua y jabón, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Descontamine los ojos irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, remita al paciente para que reciba tratamiento médico especializado en un centro de atención de la salud.

2. Si se ha ingerido clordimeformo no más de 1 hora antes del tratamiento, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**. Los pacientes corren el riesgo de sufrir pérdida de líquidos y alteraciones electrolíticas posteriores; los niños pequeños son especialmente susceptibles. Controle de cerca el equilibrio de líquidos, los electrolitos y el estado ácido-base.

3. Los pacientes expuestos deben someterse a análisis de orina seriados en busca de proteínas y glóbulos rojos para detectar lesiones en el tracto urinario. Por lo general, se puede esperar la resolución de la hematuria en 2-8 semanas. Normalmente, se puede esperar un alivio de otros síntomas antes.

CLOROBENCILATO

El clorobencilato es un acaricida de hidrocarburo clorado, generalmente formulado como una emulsión o polvo humectable para su aplicación en huertos. Todos los registros en Estados Unidos han sido cancelados.

Toxicología

El **clorobencilato** es moderadamente irritante para la piel y los ojos.

Aunque es estructuralmente similar al DDT, el clorobencilato se excreta mucho más rápido después de su absorción, principalmente en la orina como derivados de la benzofenona y el ácido benzoico. Según la observación de los animales a los que se les administró la dosis, las dosis absorbidas extremas pueden causar diarrea, taquipnea, temblores, ataxia y debilidad muscular.[26]

Se dispone de datos limitados sobre intoxicación aguda en humanos. Se ha notificado un caso de encefalopatía tóxica en un hombre tras la aplicación de pesticidas sin protección en el campo durante 14 días a razón de 10 horas al día. Sus síntomas incluyeron dolor muscular, debilidad, fiebre y cambios en el estado mental, que avanzaron a una convulsión tónico-clónica. Se recuperó sin secuelas aparentes en 6 días. El tratamiento incluyó asistencia respiratoria y control de las convulsiones.[27]

El clorobencilato no es un inhibidor de la colinesterasa.

Fluoruros

PRODUCTOS COMERCIALES

Criolita

Kryocide

ASPECTOS DESTACADOS

La mayoría de los casos de intoxicación actuales se deben a fuentes distintas de los insecticidas.

Los productos altamente tóxicos de fluoruro de sodio y fluosilicato de sodio ya no están registrados para su uso.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Hipocalcemia con posible tetania

Arritmia cardíaca, choque

Posibles impactos en el SNC

TRATAMIENTO

Descontaminación de la piel, de los ojos y posiblemente digestiva.

Puede requerir tratamiento de cuidados intensivos.

Trate la hipocalcemia con gluconato de calcio o cloruro de calcio.

Tratamiento de la intoxicación por clorobencilato

1. Descontamine la piel con agua y jabón como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Quítese los lentes de contacto, si tiene, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, remita al paciente para que reciba tratamiento médico especializado en un centro de atención de la salud.
2. Si se ingirió una gran cantidad de clorobencilato unas horas antes del tratamiento, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**.
3. Trate las convulsiones como se describe en el **Capítulo 3**.

CIHEXATINA

Todos los registros en Estados Unidos de esta sustancia química han sido cancelados.

Toxicología

El **hidróxido de triciclohexil estaño** está formulado como un polvo humectable al 50 % para el control de ácaros en plantas ornamentales, lúpulos, nueces y algunos árboles frutales. Es moderadamente irritante, particularmente para la piel. Si bien falta información sobre la toxicidad sistémica de este compuesto de estaño específico, probablemente debería suponerse que la cihexatina puede absorberse hasta cierto punto a través de la piel y que dosis absorbidas significativas pueden causar daño al sistema nervioso (consulte los compuestos organoestánnicos en la página 154, en el **Capítulo 16**, ***Fungicidas***).

Tratamiento

1. Descontamine inmediatamente la piel lavándola con agua y jabón, y descontamine los ojos irrigando con agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Quítese los lentes de contacto, si tiene, antes de la irrigación.
2. Trate las intoxicaciones por ingestión asumiendo que la cihexatina es tóxica, a pesar de que los valores de LD_{50} en roedores son bastante altos y no se han informado intoxicaciones en humanos en la literatura médica. El tratamiento debe ser como el de otros compuestos orgánicos de estaño (consulte la página 154 en el **Capítulo 16**, ***Fungicidas***).

FLUORUROS

El fluoruro de sodio es un mineral cristalino que alguna vez se usó ampliamente en Estados Unidos para el control de larvas e insectos rastreros en hogares, graneros, almacenes y otras áreas de almacenamiento. Es altamente tóxico para toda la vida vegetal y animal. No hay productos comerciales disponibles en este momento.

El **fluosilicato de sodio** (silicofluoruro de sodio) se ha utilizado para controlar los ectoparásitos en el ganado, así como los insectos rastreros en hogares y edificios de trabajo. Es casi tan tóxico como el fluoruro de sodio. Los productos comerciales que contienen fluosilicato de sodio ya no están registrados para su uso.

El **fluoaluminato de sodio** (aluminofluoruro de sodio, criolita) es un mineral estable que contiene fluoruro. Se utiliza como insecticida en algunos vegetales y frutas. La criolita tiene una solubilidad en agua muy baja, no produce iones fluoruro al descomponerse y presenta muy pocos riesgos tóxicos para los mamíferos, incluido el hombre.

La mayoría de los casos de intoxicación por fluoruro ahora están relacionados con ácido fluorhídrico, fluoruro de azufre o fluorosis excesiva de fuentes distintas de los insecticidas, como agua de pozo y pasta de dientes. El ácido fluorhídrico es un tóxico industrial importante, pero no se utiliza como pesticida. Los síntomas clínicos de la intoxicación por ácido fluorhídrico son esencialmente los mismos que se describen a continuación para los pesticidas fluorados y están relacionados con los efectos del ion fluoruro sobre el potasio, el calcio y el magnesio.[28] El fluoroacetato se analiza en el **Capítulo 18**, ***Rodenticidas***. El fluoruro de sulfurilo se analiza en el **Capítulo 17**, ***Fumigantes***.

Toxicología

El **fluoruro de sodio** y el **fluosilicato de sodio** utilizados como insecticidas presentan un peligro grave para los humanos debido a su alta toxicidad inherente y a la posibilidad de que los niños que gatean sobre los pisos de las viviendas tratadas ingieran el material. Ambos se utilizan en el proceso de fluoración del agua, que es más probable que sea la fuente de exposición en vez del insecticida. En una serie de 87 casos pediátricos de intoxicación por fluoruro notificados a un centro toxicológico, solo un niño había ingerido un insecticida. Cabe destacar que ese niño también fue la única víctima fatal en la serie de casos.[29]

Los fluoruros se absorben rápida y fácilmente en el tubo digestivo con una biodisponibilidad casi completa.[30, 31] Las concentraciones plasmáticas de fluoruro alcanzan su punto máximo alrededor de 30 minutos después de la ingestión. El fluoruro también se distribuye a los huesos y a la saliva.[31, 32] La excreción se realiza principalmente en la orina. Dentro de las primeras 24 horas de la intoxicación, la eliminación renal del fluoruro de la sangre es rápida. Sin embargo, los pacientes continúan excretando grandes cantidades de fluoruro durante varios días. El ion fluoruro se une al calcio y al magnesio, lo que provoca toxicidad cardíaca potencialmente mortal en casos graves. Los niños corren un riesgo relativamente mayor debido a su menor masa corporal en comparación con los adultos en relación con la cantidad ingerida.[33]

Signos y síntomas de intoxicación

Los efectos tóxicos del fluoruro en los mamíferos son múltiples y potencialmente mortales. Los efectos principales del fluoruro se deben a la inhibición de enzimas intracelulares críticas y al efecto directo sobre el calcio ionizado en el líquido extracelular. El ion fluoruro absorbido reduce las concentraciones de calcio y magnesio en el líquido extracelular. Con frecuencia, se produce hipocalcemia, a veces lo suficientemente grave como para provocar tetania o toxicidad cardíaca que causa la muerte.[29, 34, 35, 36, 37]

Si bien los suplementos de fluoruro de sodio están disponibles en forma de gotas líquidas, existe un intervalo terapéutico bastante estrecho; se presenta fluorosis crónica leve con una ingestión de 0,1 mg/kg/día. Gran parte de la fluorosis esquelética leve desaparecerá cuando se suspenda el suplemento de fluoruro, excepto las manchas en los dientes.[38] Las dosis de toxicidad aguda, por lo general, comienzan con aproximadamente 3-10 mg/kg, y los síntomas digestivos son los primeros en aparecer.[29, 39] El fluoruro ingerido se transforma en el estómago en ácido fluorhídrico, que tiene un efecto corrosivo sobre el revestimiento epitelial del tubo digestivo. Los síntomas habituales son sed, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Los signos frecuentes son gastroenteritis hemorrágica, ulceración, erosiones y edema.[40]

La arritmia cardíaca y el choque suelen ser características destacadas de una intoxicación grave. También pueden producirse hipotensión y arritmia grave, incluida fibrilación ventricular.[37, 41] Estas probablemente sean el resultado de combinaciones de efectos de alteraciones de líquidos y electrolitos, incluida la hipocalcemia,[29, 34, 35, 36, 37] hipercalemia[41] y acciones directas del fluoruro en el corazón y en los tejidos vasculares. El fluoruro puede afectar directamente el sistema nervioso central y provocar dolor de cabeza, debilidad muscular, estupor, convulsiones y coma.[33, 34, 37] La insuficiencia respiratoria y las arritmias ventriculares son causas frecuentes de muerte.[33, 37]

Confirmación de la intoxicación

Una población que bebe agua con una concentración de 1 mg por litro tendrá una concentración plasmática de fluoruro inorgánico entre 0,01-0,03 mg por litro[34] y rara vez por encima de 0,10 mg por litro. En casos mortales de intoxicación, se han registrado niveles plasmáticos de 3,5 mg por litro y superiores, aunque se ha informado la supervivencia en pacientes con concentraciones de hasta 14 mg por litro.[34, 37] Si bien no es específico para la intoxicación por fluoruro, una concentración sérica baja de calcio puede ser útil para hacer el diagnóstico.[29]

Tratamiento

1. Descontamine la piel con agua y jabón como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, remita al paciente para que reciba tratamiento médico especializado en un centro de atención de la salud.

2. Si se ha ingerido fluoruro de sodio o fluosilicato de sodio, considere la descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3**. Cabe señalar que el carbón activado no se une al ion fluoruro.

3. Las complicaciones graves, como hipotensión, choque, arritmia cardiaca o cianosis, deben tratarse en cuidados intensivos. Controle los electrolitos séricos (sodio, potasio, calcio ionizado, magnesio, fluoruro y bicarbonato) y corrija según sea necesario. La reposición de calcio y magnesio es de consideración primordial.[29, 36] Si el paciente está totalmente alerta y la cantidad ingerida es inferior a 8 mg/kg de fluoruro, considere darle leche.[29] La leche proporciona iones de calcio que se unen al fluoruro, lo que reduce así la absorción. También se han utilizado antiácidos a base de magnesio para neutralizar el ácido y facilitar la producción de sales mal absorbidas.[37] No existen datos sobre las cantidades óptimas que se deben administrar.

4. Si se presenta hipocalcemia, o si parece probable que se haya absorbido una cantidad significativa de fluoruro, puede ser necesaria una reposición intensiva de calcio. Administre 10 ml de gluconato de calcio al 10 % por vía intravenosa lentamente y repita según sea necesario para mantener el calcio en el intervalo normal o supranormal:

Dosis de gluconato de calcio

Se suministra en 100 mg/ml (solución al 10 %).

- ***Adultos y niños mayores de 12 años: 10 ml de solución al 10 %, administrados lentamente por vía intravenosa. Repita según sea necesario.***
- ***Niños menores de 12 años: 200-500 mg/kg/24 h divididos cada 6 h. Repita la dosis según sea necesario.***

PRODUCTOS COMERCIALES

diflubenzurón (Algunos de los nombres comerciales son Dimilin, Micromite, Vigilante).

teflubenzurón (Algunos de los nombres comerciales son Nomolt, Dart, Diaract).

Los casos graves pueden requerir el uso de cloruro de calcio al 10 %:

Dosis de cloruro de calcio

- ***Adultos y niños mayores de 12 años: 5-10 ml (500-1000 mg) por vía intravenosa durante 1-5 minutos; puede repetirse después de 10 minutos.***
- ***Niños menores de 12 años: 0,2-0,3 ml/kg (20-30 mg/kg) por dosis hasta una dosis única máxima de 5 ml (500 mg) por vía intravenosa durante 5-10 minutos, repetida hasta 4 veces o hasta que aumenten las concentraciones séricas de calcio.***

Estos pacientes se deben tratar en una unidad de cuidados intensivos.

5. Si hay hipomagnesemia, administre sulfato de magnesio.
6. Considere la hemodiálisis, ya que puede ser beneficiosa en pacientes con toxicidad significativa.[37]
7. Remita a los pacientes con evidencia de quemaduras en la cavidad bucal para una evaluación quirúrgica y una endoscopia, ya que estos compuestos pueden causar quemaduras graves en el esófago y en el estómago.
8. Si se ha ingerido una cantidad muy grande de fluoaluminato de sodio (Cryolite), aunque es mucho menos tóxico que otros fluoruros, mida las concentraciones séricas de calcio para asegurarse de que no se haya producido hipocalcemia. De ser así, es posible que se requiera la administración de calcio por vía intravenosa (consulte el punto 4 arriba).

INSECTICIDAS HALOAROMÁTICOS DE UREA SUSTITUIDA

Los compuestos haloaromáticos de urea sustituida controlan los insectos al alterar la deposición de quitina en el exoesqueleto de las larvas. Están formulados en polvos humectables, concentrados dispersables en aceite y granulados para uso en agricultura y silvicultura, y en entornos donde las poblaciones de moscas tienden a ser grandes, como los corrales de engorde. El **diflubenzurón** es el producto más utilizado de esta clase, y la mayoría de los datos en humanos se basan en este principio activo.

Toxicología

Hay una absorción limitada de **compuestos haloaromáticos de urea sustituida** a través de la piel y del revestimiento intestinal de los mamíferos, después de lo cual la hidrólisis enzimática y la excreción eliminan rápidamente el pesticida de los tejidos. No se informan efectos irritantes, y la toxicidad sistémica es baja. En función de estudios clínicos en animales, la metahemoglobinemia es un riesgo debido al metabolito del diflubenzurón (4-cloroanilina).[65, 66] Ha habido un informe de exposición ocupacional a 4-cloroanilina que tuvo como resultado metahemoglobinemia, aunque no está claro que la fuente de 4-cloroanilina fuera el diflubenzurón.[67]

Tratamiento

1. Descontamine la piel con agua y jabón como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales.*** Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos.

Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, obtenga tratamiento médico especializado en un centro de salud. Las reacciones de sensibilización pueden requerir tratamiento con esteroides.

2. Si se han ingerido grandes cantidades de propargita y se atiende al paciente dentro de 1 hora, considere la descontaminación digestiva como se analiza en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

3. Si la metahemoglobinemia es grave (>30 %) o el paciente está cianótico, administre azul de metileno.

Dosis de azul de metileno

- ***Adultos y niños: 1-2 mg/kg de azul de metileno al 1 %, por vía intravenosa lenta, en pacientes sintomáticos. Es posible que se requieran dosis adicionales, administradas mediante una inyección intravenosa lenta durante unos minutos, cada 4 horas, según sea necesario. (Está formulado como una solución al 1 % con 1 ml que contiene 10 mg de azul de metileno).***

METOPRENO

El metopreno es un éster de hidrocarburo de cadena larga activo como regulador del crecimiento de insectos. Es eficaz contra varias especies de insectos. Las formulaciones incluyen briquetas de liberación lenta, aerosoles, nebulizadores, concentrado soluble, concentrado en suspensión y cebos.

Toxicología

El **metopreno** no es irritante ni sensibilizante en humanos ni en animales de laboratorio. La toxicidad sistémica en animales de laboratorio es muy baja. No se han informado intoxicaciones en humanos ni reacciones adversas en trabajadores expuestos.

Tratamiento

1. Elimine la contaminación de la piel con agua y jabón. Trate la exposición ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, remita al paciente a un centro de atención de la salud para que reciba atención médica adicional.

2. Si se ha ingerido una cantidad muy grande de metopreno, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

INSECTICIDAS DE N-FENILPIRAZOL

El fipronil es un insecticida de n-fenilpirazol de amplio espectro registrado por primera vez por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos en 1996. Se utiliza para plagas de cultivos agrícolas y para tratamientos de césped. También se usa comúnmente para el control de hormigas y cucarachas en forma de estaciones de cebos, y como aplicación tópica para animales domésticos para el control de pulgas y garrapatas.

N-fenilpirazol

Toxicología

El mecanismo de acción del **fipronil** es mediante la inhibición de los canales de cloruro regulados por GABA. Esto inhibe el paso de iones cloruro, lo que produce así hiperexcitabilidad. Este efecto es similar al mecanismo de acción de los insecticidas organoclorados, con la diferencia que el fipronil actúa solo en los canales $GABA_A$, mientras que los compuestos organoclorados inhiben los canales $GABA_A$ y $GABA_C$.[42, 43, 44]

El fipronil se absorbe bien en el tubo digestivo en su forma original. Se metaboliza rápidamente a un compuesto de sulfona. Este metabolito es toxicológicamente activo como el compuesto original. También se une a los mismos receptores GABA que el fipronil, pero con una afinidad mucho mayor.[45]

Mediante estudios clínicos en animales, se demostró que el fipronil tiene una toxicidad selectivamente mayor para los insectos que para los mamíferos, atribuida principalmente a una afinidad mucho más selectiva por los canales $GABA_A$ de los insectos que por los canales $GABA_A$ de los vertebrados.[43, 45]

Signos y síntomas de intoxicación

A pesar de la mayor afinidad selectiva por los insectos, ha habido algunos informes de toxicidad humana aguda. Los pacientes pueden presentar náuseas y vómitos varias horas después de la ingestión. Estos parecen ser autolimitados, y no se han informado efectos digestivos a largo plazo.[46] De acuerdo con el hecho de que el sistema nervioso central es el objetivo principal del fipronil, los síntomas neurológicos han sido los efectos sobre la salud más frecuentemente observados.[46, 47, 48] Se han confirmado síntomas neurológicos en casos de intoxicación humana después de la ingestión. Los pacientes pueden presentar alteraciones del estado mental.[47] En casos graves, también pueden producirse pérdida del conocimiento y convulsiones tónico-clónicas generalizadas.[47, 48, 49] La mayoría de los episodios de convulsiones o alteración del estado mental parecieron ser autolimitados y se resolvieron en cuestión de horas.[46, 47]

En un estudio clínico, se analizaron los datos de vigilancia de pesticidas de 2001-2007, y se identificaron 103 enfermedades agudas con exposición al fipronil en 11 estados. Se demostró que el número anual de casos notificados aumenta con el tiempo. Los hallazgos mostraron que, en la gran mayoría de los casos, hubo efectos clínicos leves o de corta duración, lo que confirma algunas de las observaciones anteriores. Los efectos informados en este estudio incluyeron conjuntivitis, dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor orofaríngeo, tos, sudoración, deterioro sensorial, debilidad, somnolencia, agitación y convulsiones.[48] Cabe destacar que los productos para el cuidado de mascotas estuvieron relacionados con más de un tercio de los casos y representaron la mayoría de los casos pediátricos (64 %).

No hay datos disponibles sobre signos y síntomas de exposición o intoxicación crónicas o subagudas. Sin embargo, en el estudio de los datos de vigilancia de pesticidas, también se sugiere que, con la exposición ocupacional, existe una mayor probabilidad de exposición repetida a concentraciones más altas, lo que tiene como resultado efectos más graves.[48]

Confirmación de la intoxicación

El compuesto original se puede medir en plasma y en orina, aunque la prueba no está ampliamente disponible en la mayoría de los hospitales. Las concentraciones informadas en casos de intoxicación humana sintomática aguda fueron de 1600-3740 µg/l.[46] Las concentraciones alcanzaron su punto máximo aproximadamente 3-4 horas después de la ingestión. Las concentraciones informadas del metabolito sulfona no estaban disponibles.

Tratamiento

1. Proporcione cuidados de apoyo, ya que no existe un antídoto específico.

PRODUCTOS COMERCIALES

Fipronilo
(Algunos de los nombres comerciales son Maxforce, Over'nOut!, Frontline, Frontline Topspot, Combat, Chipco Choice).

ASPECTOS DESTACADOS

Inhibe los canales $GABA_A$.

Se absorbe bien por el tubo digestivo.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Náuseas y vómitos

Impactos en el SNC

Pérdida del conocimiento, convulsiones

TRATAMIENTO

Cuidados de apoyo

Descontaminación digestiva

Controle las convulsiones con benzodiacepinas.

Controle la agitación extrema con lorazepam o propofol.

Neonicotinoides

ASPECTOS DESTACADOS

Introducidos en el mercado estadounidense en la década de 1990

Gran participación en el mercado (11-15 %) y en crecimiento

Desarrollados al modificar la nicotina

Desplazan la ACh de los nAChR.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Se asemeja a una intoxicación aguda por nicotina.

Generalmente, se produce mediante ingestión o inhalación.

Desorientación, confusión, agitación, dolor de cabeza, somnolencia, mareos, debilidad, temblor, pérdida del conocimiento

Los síntomas digestivos (vómitos, dolor de garganta, náuseas, diarrea, dolor abdominal) pueden deberse al disolvente de la formulación.

También puede producirse toxicidad respiratoria.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Considere la descontaminación digestiva.

Controle la agitación extrema con lorazepam o propofol.

Considere el entorno de cuidados intensivos para pacientes con alteraciones en el estado mental o con intoxicación grave.

2. Remita a los pacientes con alteraciones significativas en el estado mental a una unidad de cuidados intensivos. Al menos al principio, allí se tratan mejor.
3. Utilice la descontaminación digestiva dentro de las pautas descritas en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. No hay datos suficientes sobre la eficacia del carbón activado.
4. Controle las convulsiones lo antes posible con benzodiazepinas.[46]
5. Controle la agitación extrema con lorazepam o propofol.

INSECTICIDAS NEONICOTINOIDES

Los neonicotinoides son una clase relativamente nueva de insecticidas, desarrollados a mediados de la década de 1980 e introducidos en el mercado estadounidense a principios de la década de 1990. Su uso generalizado está creciendo con rapidez, y recientemente se observó que tienen una participación del 11-15 % en el mercado estadounidense de uso de insecticidas.[50] Son bien absorbidos por las plantas y, en consecuencia, se utilizan en la agricultura para insectos perforadores y chupadores, como pulgones, y para otros insectos que dañan los cultivos. También se utilizan para el control de pulgas en mascotas domésticas. Actúan de forma bastante selectiva sobre los insectos, con una toxicidad comparativamente menos aguda para los mamíferos. Sin embargo, como se indica a continuación, no están libres de toxicidad humana. El imidacloprid es el insecticida de esta clase más utilizado, mientras que la mayoría de los demás tienen un uso limitado en el mercado comercial de Estados Unidos. La toxicidad clínica informada en humanos es rara. Sin embargo, el uso cada vez mayor de este insecticida y su toxicidad potencial entre los humanos justifican una mayor conciencia sobre estos compuestos y su toxicidad.

En un informe de dos intoxicaciones mortales con **imidacloprid**, el diagnóstico se realizó *post mortem* mediante cromatografía líquida/cuantificación espectrométrica de masas del insecticida. No se proporcionaron descripciones clínicas de los síntomas, ya que ambos pacientes fueron encontrados muertos.

Toxicología

De manera similar a los piretroides sintéticos que se derivan de piretrinas naturales, los **neonicotinoides** se desarrollaron al modificar la nicotina. Las modificaciones incluyen los grupos **nitrometileno, nitroimina** o **cianoimina**, que proporcionan mejor actividad y estabilidad que la nicotina. No son muy eficaces como insecticidas de contacto, sino que logran su eficacia al ser absorbidos por la planta y migrar a la punta de la planta en crecimiento. Luego, afectan a los insectos que intentan perforar la planta.

En dos revisiones recientes, se analiza con gran detalle la toxicología de los neonicotinoides y la química especial de la afinidad selectiva de estos insecticidas.[50, 51] Actúan sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) al desplazar la acetilcolina (ACh) del receptor. En comparación con otros insecticidas, en particular la clase de organofosforados, los neonicotinoides presentan una afinidad relativamente más selectiva hacia los nAChR de insectos que hacia los nAChR de mamíferos.[50]

La LD_{50} oral aguda en ratas de los neonicotinoides varía de 182 mg/kg (acetamiprid) a 2400 mg/kg (dinotefurano). Con una LD_{50} de >5000 mg/kg, la clotianidina parece ser un valor atípico de este grupo.[50] Si bien todos los neonicotinoides parecen atacar selectivamente los nAChR de insectos, el imidacloprid y otros que contienen específicamente el grupo nitroimina (tiametoxam, clotianidina y dinotefurano) tienen una afinidad significativamente mayor por el sitio objetivo del insecto.[51] De este subgrupo, el imidacloprid tiene la LD_{50} en ratas más baja y, por lejos, la mayor participación en el mercado. Por otro lado, el tiametoxam, si bien tiene una LD_{50} elevada, tiene un NOAEL mucho más bajo que el imidacloprid y se considera un probable carcinógeno humano.[50]

Neonicotinoides

PRODUCTOS COMERCIALES

acetamiprid

clotianidina

dinotefurano

imidacloprid (Algunos de los nombres comerciales son Merit, Admire, Provado, Gaucho, Imicide, Premise, Advantage).

tiacloprid

tiametoxam

Se cree que la toxicidad en mamíferos está mediada centralmente. Los efectos tóxicos son semejantes a los de la nicotina. Los nAChR alfa-4-beta-2 de vertebrados son el objetivo principal. Las exposiciones prolongadas o crónicas regulan positivamente los receptores sin cambiar su afinidad. Quizás lo más notable es que los neonicotinoides también tienen algunas respuestas fuera de los nAChR diana. Después de la unión al nAChR, la cascada de proteína quinasa puede activarse, lo que podría disminuir las funciones neurológicas. Algunos también tienen un efecto analgésico similar al de la nicotina.[50]

En los estudios clínicos *in vitro* de células intestinales humanas, se descubrió que el imidacloprid se absorbe bien. Estos pesticidas son relativamente muy solubles en agua, y la mayoría se excreta sin cambios por el riñón. La mayoría se metaboliza significativamente en los insectos, y lo mismo ocurre en los mamíferos. Sin embargo, el proceso en los mamíferos es lento, y probablemente sea una parte insignificante de su proceso de eliminación en los humanos. Un proceso metabólico notable del imidacloprid es la reducción mediante el sistema P450 en humanos a un derivado nitroso. En estudios clínicos con animales llevados a cabo en ratones, se observó que este subproducto metabólico ingresa al cerebro.[52] No se sabe si este subproducto o el principio activo son los responsables de los efectos tóxicos.[50]

Signos y síntomas de intoxicación

Los datos en humanos se limitan actualmente a varios informes de intoxicaciones clínicas, de las cuales al menos algunas han provocado la muerte, como lo confirman las autopsias.[53, 54, 55, 56] Los efectos tóxicos guardan cierta semejanza con los de la intoxicación aguda por nicotina, excepto en el caso de las lesiones corrosivas digestivas, que pueden estar relacionadas con los efectos de los disolventes.[52] La intoxicación humana aparece más probablemente después de la ingestión o inhalación. La mayoría de los efectos clínicos se basan en una estimulación nicotínica excesiva. Los pacientes han presentado desorientación, confusión y agitación (lo suficientemente graves como para requerir sedación); dolor de cabeza; somnolencia; mareos; debilidad; temblores; y en algunas situaciones, pérdida del conocimiento.[53, 54, 55] No se han informado convulsiones, y no se han estudiado los efectos neuropsiquiátricos residuales crónicos.

En una serie de 68 pacientes, los efectos digestivos después de la ingestión oral de una formulación de imidacloprid fueron los que se notificaron con mayor frecuencia e incluyeron vómitos, dolor de garganta, náuseas, diarrea y dolor abdominal.[57] Después de la ingestión, se observaron ulceraciones en la parte posterior de la faringe, el esófago y el estómago. No estaba claro si los efectos se debían a la toxicidad del principio activo o del disolvente que lo acompañaba. Existen pruebas que indican que un disolvente que se encuentra en algunas formulaciones, la N-metilpirrolida (NMP), tiene un efecto irritante grave.[56] Esto enfatiza la importancia de identificar y comprender los efectos de los principios activos inertes en cualquier exposición a pesticidas. Desafortunadamente, la identificación de dichos principios activos suele ser difícil, ya que no se describen en la etiqueta, y es necesario contactar de manera directa al fabricante para determinar qué principios activos inertes están en la formulación.

También puede producirse toxicidad para el sistema respiratorio. Los signos y síntomas incluyen dificultad para respirar, opresión en el pecho, disnea, hipoxia y neumonía por aspiración. En casos graves, se ha presentado una insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica.[57, 58, 59]

En casos de intoxicación grave, puede producirse rabdomiólisis; se han informado concentraciones de creatina fosfoquinasa de hasta 1200 U/l. La función renal y la concentración sérica de electrolitos fueron normales en este caso. Los pacientes suelen presentar taquicardia debido a la sobreestimulación del receptor nicotínico del sistema nervioso autónomo.[53]

Los efectos cardiovasculares incluyen taquicardia, bradicardia, hipertensión, hipotensión y palpitaciones.[55] Se ha informado un caso de arritmia mortal en el que el paciente se presentó a las pocas horas de ingerir 200 ml de imidacloprid. Al principio, tuvo taquicardia sinusal que rápidamente avanzó a taquicardia ventricular y luego a fibrilación ventricular. En el momento de la presentación, se observó que este paciente tenía un panel de enzimas cardíacas normal. La enfermedad arterial coronaria primaria no se pudo descartar por completo debido a varios factores de riesgo coronario.[55]

Confirmación de la intoxicación

El imidacloprid se puede detectar mediante cromatografía líquida/espectroscopia de masas, que se utilizó para identificar la causa de la muerte en dos pacientes encontrados muertos sin una causa inicial aparente.[60] Sin embargo, la prueba no está ampliamente disponible, y no hay datos suficientes sobre las concentraciones tóxicas como para predecir la gravedad de la toxicidad.

Tratamiento

1. Proporcione un tratamiento de apoyo, ya que no existe un antídoto específico para la intoxicación por neonicotinoides. Lo ideal es tratar a los pacientes con alteraciones significativas del estado mental en cuidados intensivos, al menos al principio.
2. Utilice la descontaminación digestiva dentro de las pautas descritas anteriormente en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.
3. Controle la agitación extrema con lorazepam o propofol.
4. Considere el control cardíaco, especialmente en pacientes con factores de riesgo de enfermedad de las arterias coronarias.
5. En caso de intoxicación grave, remita al paciente a una unidad de cuidados intensivos para que reciba asistencia respiratoria.

PROPARGITA

Las formulaciones son polvos humectables y concentrados emulsionables. La propargita es un acaricida de acción residual.

Toxicología

La **propargita** presenta muy poca toxicidad sistémica en animales. No se han informado intoxicaciones sistémicas en humanos. Sin embargo, muchos trabajadores que tuvieron contacto dérmico con este acaricida, especialmente durante los meses de verano, han experimentado irritación de la piel, y algunos han tenido pruebas cutáneas positivas documentadas.[61, 62] También se ha producido irritación ocular.[61] Por esta razón, se deben tomar medidas estrictas para evitar la inhalación o cualquier contaminación de la piel o los ojos por propargita. En estudios epidemiológicos, se ha relacionado este pesticida con un riesgo elevado de cáncer.[63, 64] Esto se analiza en el **Capítulo 21**, ***Efectos crónicos***.

Confirmación de la intoxicación

No existe ningún método disponible para detectar la absorción de propargita.

Tratamiento

1. Descontamine la piel con agua y jabón como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, se debe obtener tratamiento médico especializado en un centro de atención médica. Las reacciones de sensibilización pueden requerir tratamiento con esteroides.
2. Si se han ingerido grandes cantidades de propargita y se atiende al paciente dentro de 1 hora, considere la descontaminación digestiva como se analiza en el **Capítulo 3**.

AZUFRE

El azufre elemental es un acaricida y fungicida ampliamente utilizado en huertos, plantas ornamentales, viñedos, vegetales, granos y otros cultivos. Se prepara en forma de polvo en varios tamaños de partículas y se aplica como tal, o se formula con varios minerales para mejorar la fluidez, o se aplica como una emulsión acuosa o un polvo humectable.

Toxicología

El **azufre elemental** es moderadamente irritante para la piel y se asocia con dermatitis irritante relacionada con el trabajo.[68] El polvo en suspensión es irritante para los ojos y para las vías respiratorias. En ambientes cálidos y soleados, puede haber cierta oxidación del azufre depositado en el follaje a óxidos de azufre gaseosos, que son muy irritantes para los ojos y para las vías respiratorias. El polvo de azufre ingerido induce la catarsis, y se ha utilizado con fines medicinales (normalmente con melaza) para ese fin. Se forma algo de sulfuro de hidrógeno en el intestino grueso, y esto puede presentar cierto grado de peligro tóxico; el olor característico a huevos podridos puede ayudar en el diagnóstico. Un adulto ha sobrevivido a la ingestión de 200 g.[69]

El azufre coloidal ingerido se absorbe eficazmente en el intestino y se excreta de manera rápida en la orina como sulfato inorgánico.

Tratamiento

1. Elimine la contaminación de la piel lavándola con agua y jabón como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con solución salina o agua limpia durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, obtenga tratamiento médico especializado en un centro de atención de la salud.

2. A menos que se haya ingerido una cantidad extraordinaria de azufre (varios gramos) poco antes del tratamiento, probablemente no sea necesaria una descontaminación digestiva. No se ha probado la absorbabilidad del azufre en carbón activado.

3. Administre soluciones de glucosa o de electrolitos por vía oral o intravenosa, según corresponda, si la diarrea es grave. Es probable que la consecuencia más grave de la ingestión de azufre sea la catarsis, que provoca deshidratación y agotamiento de electrolitos, especialmente en los niños.

Referencias

1. Graham BE, Kuizenga MH. Toxicity studies on benzyl benzoate and related benzyl compounds. *J Pharmacol Exp Ther.* Aug 1945;84:358-362.

2. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Schmitz BF. Clinical manifestations of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. *Am J Emerg Med.* May 1988;6(3):209-213.

3. Restuccio A, Mortensen ME, Kelley MT. Fatal ingestion of boric acid in an adult. *Am J Emerg Med.* Nov 1992;10(6):545-547.

4. Ducey J, Williams DB. Transcutaneous absorption of boric acid. *J Pediatr.* Dec 1953;43(6):644-651.

5. Hamilton RA, Wolf BC. Accidental boric acid poisoning following the ingestion of household pesticide. *J Forensic Sci.* May 2007;52(3):706-708.

6. Ishii Y, Fujizuka N, Takahashi T, et al. A fatal case of acute boric acid poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31(2):345-352.

PRODUCTOS COMERCIALES

Muchos productos comerciales son producidos por múltiples fabricantes. Es uno de los agentes aprobados por el USDA para el uso por parte de productores de productos orgánicos.

ASPECTOS DESTACADOS

Acaricida/fungicida orgánico ampliamente utilizado

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritante para la piel, los ojos

y las vías respiratorias

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Administre glucosa o electrolitos por vía oral o intravenosa si la diarrea es grave.

7. Goldbloom RB, Goldbloom A. Boric acid poisoning; report of four cases and a review of 109 cases from the world literature. *J Pediatr.* Dec 1953;43(6):631-643.

8. Wong LC, Heimbach MD, Truscott DR, Duncan BD. Boric Acid Poisoning: Report of 11 Cases. *Can Med Assoc J.* Apr 25 1964;90:1018-1023.

9. Linden CH, Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Acute ingestions of boric acid. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24(4):269-279.

10. Corradi F, Brusasco C, Palermo S, Belvederi G. A case report of massive acute boric acid poisoning. *Eur J Emerg Med.* Feb 2010;17(1):48-51.

11. Lung D, Clancy C. "Boiled lobster" rash of acute boric acid toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* May 2009;47(5):432.

12. Naderi AS, Palmer BF. Successful treatment of a rare case of boric acid overdose with hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* Dec 2006;48(6):e95-97.

13. Teshima D, Taniyama T, Oishi R. Usefulness of forced diuresis for acute boric acid poisoning in an adult. *J Clin Pharm Ther.* Oct 2001;26(5):387-390.

14. Garabrant DH, Bernstein L, Peters JM, Smith TJ, Wright WE. Respiratory effects of borax dust. *Br J Ind Med.* Dec 1985;42(12):831-837.

15. Hu X, Wegman DH, Eisen EA, Woskie SR, Smith RG. Dose related acute irritant symptom responses to occupational exposure to sodium borate dusts. *Br J Ind Med.* Oct 1992;49(10):706-713.

16. Schillinger BM, Berstein M, Goldberg LA, Shalita AR. Boric acid poisoning. *J Am Acad Dermatol.* Nov 1982;7(5):667-673.

17. Beckett WS, Oskvig R, Gaynor ME, Goldgeier MH. Association of reversible alopecia with occupational topical exposure to common borax-containing solutions. *J Am Acad Dermatol.* Apr 2001;44(4):599-602.

18. Shillinert BM, Berstein M, Goldberg LA, Shalita AR. Boric acid poisoning. *J Am Acad Dermatol.* 1992;7:667-673.

19. Stein KM, Odom RB, Justice GR, Martin GC. Toxic alopecia from ingestion of boric acid. *Arch Dermatol.* Jul 1973;108(1):95-97.

20. O'Sullivan K, Taylor M. Chronic boric acid poisoning in infants. *Arch Dis Child.* Sep 1983;58(9):737-739.

21. Fisher RS, Freimuth HC. Blood boron levels in human infants. *J Invest Dermatol.* Feb 1958;30(2):85-86.

22. Imbus HR, Cholak J, Miller LH, Sterling T. Boron, cadmium, chromium, and nickel in blood and urine. A survey of American working men. *Arch Environ Health.* Feb 1963;6:286-295.

23. Segar WE. Peritoneal dialysis in the treatment of boric acid poisoning. *N Engl J Med.* Apr 21 1960;262:798-800.

24. Folland DS, Kimbrough RD, Cline RE, Swiggart RC, Schaffner W. Acute hemorrhagic cystitis. Industrial exposure to the pesticide chlordimeform. *JAMA.* Mar 13 1978;239(11):1052-1055.

25. Arima T, Morooka H, Tanigawa T, Imai M, Tsunashima T, Kita S. Methemoglobinemia induced by chlorphenamidine. *Acta Med Okayama.* Feb 1976;30(1):57-60.

26. Horn HJ, Weir RJ. Inhalation toxicology of chlorine trifluoride. I. Acute and subacute toxicity. *AMA Arch Ind Health.* Nov 1955;12(5):515-521.

27. Ravindran M. Toxic encephalopathy from chlorobenzilate poisoning: report of a case. *Clin Electroencephalogr.* Oct 1978;9(4):170-172.

28. Martinez MA, Ballesteros S, Piga FJ, Sanchez de la Torre C, Cubero CA. The tissue distribution of fluoride in a fatal case of self-poisoning. *J Anal Toxicol.* Oct 2007;31(8):526-533.

29. Augenstein WL, Spoerke DG, Kulig KW, et al. Fluoride ingestion in children: a review of 87 cases. *Pediatrics.* Nov 1991;88(5):907-912.

30. Drummond BK, Curzon ME, Strong M. Estimation of fluoride absorption from swallowed fluoride toothpastes. *Caries Res.* 1990;24(3):211-215.

31. Trautner K, Einwag J. Human plasma fluoride levels following intake of dentifrices containing aminefluoride or monofluorophosphate. *Arch Oral Biol.* 1988;33(8):543-546.

32. McIvor ME. Acute fluoride toxicity. Pathophysiology and management. *Drug Saf.* Mar-Apr 1990;5(2):79-85.

33. Heifetz SB, Horowitz HS. Amounts of fluoride in self-administered dental products: safety considerations for children. *Pediatrics.* Jun 1986;77(6):876-882.

34. Gessner BD, Beller M, Middaugh JP, Whitford GM. Acute fluoride poisoning from a public water system. *N Engl J Med.* Jan 13 1994;330(2):95-99.

35. Harchelroad F, Goetz C. Systemic fluoride intoxication with leukocytosis and pyrexia. *Vet Hum Toxicol.* 1993;35(4):351.

36. Swanson L, Filandrinos DT, Shevlin JM, Willett JR. Death from accidental ingestion of an ammonium and sodium bifluoride glass etching compound. *Vet Hum Toxicol.* 1993;35(4):351.

37. Yolken R, Konecny P, McCarthy P. Acute fluoride poisoning. *Pediatrics.* Jul 1976;58(1):90- 93.

38. Grandjean P, Thomsen G. Reversibility of skeletal fluorosis. *Br J Ind Med.* Nov 1983;40(4):456-461.

39. Spoerke DG, Bennett DL, Gullekson DJ. Toxicity related to acute low dose sodium fluoride ingestions. *J Fam Pract.* Jan 1980;10(1):139-140.

40. Spak CJ, Sjostedt S, Eleborg L, Veress B, Perbeck L, Ekstrand J. Tissue response of gastric mucosa after ingestion of fluoride. *BMJ.* Jun 24 1989;298(6689):1686-1687.

41. Baltazar RF, Mower MM, Reider R, Funk M, Salomon J. Acute fluoride poisoning leading to fatal hyperkalemia. *Chest.* Oct 1980;78(4):660-663.

42. Bloomquist JR. Ion channels as targets for insecticides. *Annu Rev Entomol.* 1996;41:163-190.

43. Ratra GS, Casida JE. GABA receptor subunit composition relative to insecticide potency and selectivity. *Toxicol Lett.* Jul 6 2001;122(3):215-222.

44. Ratra GS, Kamita SG, Casida JE. Role of human GABA(A) receptor beta3 subunit in insecticide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* May 1 2001;172(3):233-240.

45. Hainzl D, Cole LM, Casida JE. Mechanisms for selective toxicity of fipronil insecticide and its sulfone metabolite and desulfinyl photoproduct. *Chem Res Toxicol.* Dec 1998;11(12):1529-1535.

46. Mohamed F, Senarathna L, Percy A, et al. Acute human self-poisoning with the N-phenylpyrazole insecticide fipronil--a GABAA-gated chloride channel blocker. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(7):955-963.

47. Fung HT, Chan KK, Ching WM, Kam CW. A case of accidental ingestion of ant bait containing fipronil. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(3):245-248.

48. Lee SJ, Mulay P, Diebolt-Brown B, et al. Acute illnesses associated with exposure to fipronil--surveillance data from 11 states in the United States, 2001-2007. *Clin Toxicol (Phila).* Aug 2010;48(7):737-744.

49. Chodorowski Z, Anand JS. Accidental dermal and inhalation exposure with fipronil--a case report. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(2):189-190.

50. Tomizawa M, Casida JE. Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:247-268.

51. Matsuda K, Buckingham SD, Kleier D, Rauh JJ, Grauso M, Sattelle DB. Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends Pharmacol Sci.* Nov 2001;22(11):573-580.

52. Chao SL, Casida JE. Interaction of imidacloprid metabolites and analogs with the nicotinic acetylcholine receptor of mouse brain in relation to toxicity. *Pest Biochem Physio.* 1997;58:77-88.

53. Agarwal R, Srinivas R. Severe neuropsychiatric manifestations and rhabdomyolysis in a patient with imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med.* Sep 2007;25(7):844-845.

54. David D, George IA, Peter JV. Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides: imidacloprid poisoning in a human. *Clin Toxicol (Phila).* Jun-Aug 2007;45(5):485-486.

55. Huang NC, Lin SL, Chou CH, Hung YM, Chung HM, Huang ST. Fatal ventricular fibrillation in a patient with acute imidacloprid poisoning. *Am J Emerg Med.* Nov 2006;24(7):883- 885.

56. Wu IW, Lin JL, Cheng ET. Acute poisoning with the neonicotinoid insecticide imidacloprid in N-methyl pyrrolidone. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(6):617-621.

57. Mohamed F, Gawarammana I, Robertson TA, et al. Acute human self-poisoning with imidacloprid compound: a neonicotinoid insecticide. *PLoS One.* 2009;4(4):e5127.

58. Panigrahi AK, Subrahmanyam DK, Mukku KK. Imidacloprid poisoning: a case report. *Am J Emerg Med.* Feb 2009;27(2):256 e255-256.

59. Phua DH, Lin CC, Wu ML, Deng JF, Yang CC. Neonicotinoid insecticides: an emerging cause of acute pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* Apr 2009;47(4):336-341.

60. Proenca P, Teixeira H, Castanheira F, et al. Two fatal intoxication cases with imidacloprid: LC/MS analysis. *Forensic Sci Int.* Oct 4 2005;153(1):75-80.

61. Saunders LD, Ames RG, Knaak JB, Jackson RJ. Outbreak of Omite-CR-induced dermatitis among orange pickers in Tulare County, California. *J Occup Med.* May 1987;29(5):409-413.

62. Verma G, Sharma NL, Shanker V, Mahajan VK, Tegta GR. Pesticide contact dermatitis in fruit and vegetable farmers of Himachal Pradesh (India). *Contact Dermatitis.* Nov 2007;57(5):316-320.

63. Mills PK, Yang RC. Agricultural exposures and gastric cancer risk in Hispanic farmworkers in California. *Environ Res.* Jun 2007;104(2):282-289.

64. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect.* Mar 2002;110(3):319-324.

65. Agency USEP. Pesticide Tolerance for Diflubenzuron. Washington, D.C.1996.

66. Ehlhardt WJ, Woodland JM, Worzalla JF, et al. Comparison of metabolism and toxicity to the structure of the anticancer agent sulofenur and related sulfonylureas. *Chem Res Toxicol.* Sep-Oct 1992;5(5):667-673.

67. Pizon AF, Schwartz AR, Shum LM, et al. Toxicology laboratory analysis and human exposure to p-chloroaniline. *Clin Toxicol (Phila).* Feb 2009;47(2):132-136.

68. O'Malley MA. Skin reactions to pesticides. *Occup Med.* Apr-Jun 1997;12(2):327-345.

69. Schwartz SM, Carroll HM, Scharschmidt LA. Sublimed (inorganic) sulfur ingestion. A cause of life-threatening metabolic acidosis with a high anion gap. *Arch Intern Med.* Jul 1986;146(7):1437-1438.

Sección III

HERBICIDAS

Herbicidas clorofenoxi • 98
Pesticidas pentaclorofenólicos y dinitrofenólicos • 103
Paraquat y diquat • 110
Otros herbicidas • 118

ASPECTOS DESTACADOS

Cientos de productos

Los nombres pueden confundir; lea la composición en la etiqueta.

A veces, se mezclan con fertilizantes.

Irritan la piel, los ojos, las vías respiratorias y el tubo digestivo.

Acidosis metabólica grave por ingestión de grandes cantidades

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Vómitos, diarrea

Dolor de cabeza, confusión, comportamiento extraño o agresivo

Olor peculiar en el aliento

La temperatura corporal puede estar elevada.

Debilidad muscular, neuropatía periférica, pérdida de reflejos

TRATAMIENTO

Descontamine la piel, el cabello y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva.

Administre líquidos por vía intravenosa.

Considere la alcalinización de la orina.

CAPÍTULO 10

Herbicidas clorofenoxi

Varios cientos de productos comerciales contienen herbicidas clorofenoxi en diversas formas, concentraciones y combinaciones. En algunos casos, se utiliza el mismo nombre para productos con diferentes ingredientes. Por lo tanto, se debe consultar la composición exacta en la etiqueta del producto. Los compuestos clorofenoxi a veces se mezclan con fertilizantes comerciales para controlar el crecimiento de malezas de hoja ancha. Las sales de sodio, potasio y alquilamina se formulan comúnmente como soluciones acuosas, mientras que los ésteres menos solubles en agua se aplican como emulsiones. Los ésteres de bajo peso molecular son más volátiles que los ácidos, las sales o los ésteres de cadena larga.

Toxicología

Algunos de los ácidos, sales y ésteres **clorofenoxi** son moderadamente irritantes para la piel, los ojos, las vías respiratorias y el tubo digestivo. En unos pocos individuos, la despigmentación cutánea local aparentemente se debe al contacto dérmico prolongado con compuestos clorofenoxi.[1]

Los compuestos clorofenoxi se absorben bien en el tubo digestivo.[2] Se absorben con menos eficacia en los pulmones. La absorción cutánea parece ser mínima.[3] No se almacenan significativamente en grasa. La excreción se produce casi en su totalidad a través de la orina. Aparte de cierta conjugación de los ácidos, existe una biotransformación limitada en el cuerpo.[2, 3] Los compuestos están altamente unidos a proteínas.[3] En condiciones normales, la semivida promedio del **2,4-D** en humanos es de 13-39 horas;[2, 4, 6] la del **2,4,5-T**, de unas 24 horas;[7] y la del **MCPP**, de unas 17 horas.[8] Sin embargo, la semivida promedio varía significativamente en función del pH de la orina, la excreción aumenta mucho en una orina alcalina,[4, 6, 9] y la semivida puede ser tan prolongada como 70-90 horas en orina ácida.[9] La semivida también es más larga con dosis elevadas y con exposición prolongada.

En un estudio clínico reciente, se descubrió que los herbicidas clorofenoxi, particularmente 2,4-DP, 2,4-D y MCPP, inhiben al receptor humano del gusto de los dulces. Curiosamente, esto no se encontró en estudios clínicos con animales. Si bien no es necesariamente un efecto tóxico, este hallazgo podría ser útil para diagnosticar una intoxicación por uno de estos herbicidas.[10]

La ingestión de grandes cantidades de ácidos clorofenoxi ha provocado acidosis metabólica grave en humanos. Estos casos se han asociado con cambios electrocardiográficos, miotonía, debilidad muscular, mioglobinuria y concentraciones séricas elevadas de creatinfosfoquinasa, todo lo cual refleja una lesión en el músculo estriado. En la literatura médica, hay algunos informes de neuropatía periférica, unos después de exposiciones dérmicas al 2,4-D[11, 12, 13] y otros después de la ingestión.[14] Los ácidos clorofenoxi son desacopladores débiles de la fosforilación oxidativa; por lo tanto, dosis significativas pueden producir hipertermia a causa de una mayor producción de calor corporal.[6]

Durante la fabricación de algunos de estos herbicidas, se pueden formar otras sustancias más tóxicas a temperaturas excesivas. Estas incluyen **dibenzodioxinas cloradas** (**CDD**) y **dibenzofuranos clorados** (**CDF**). La forma 2,3,7,8-tetra-CDD es extraordinariamente tóxica para múltiples tejidos de mamíferos; se forma solo durante la sintetización de 2,4,5-T. Sin embargo, se ha encontrado la 2,3,7,8-tetra-CDD como un contaminante en muestras de 2,4-D, 2,4-DB y MCPA.[15] Estos subproductos se abordan en el **Capítulo 21**, ***Efectos crónicos***. Se ha observado cloracné (una afección cutánea crónica que causa desfiguración) en trabajadores que fabrican 2,4,5-T y ciertos

otros compuestos orgánicos clorados, aunque se cree que está relacionado con la exposición resultante a la 2,3,7,8-tetra-CDD a diferencia de la exposición a la toxicidad aguda del 2,4-D o 2,4,5-T. Aunque se ha informado el cloracné junto con otros efectos dérmicos en un aplicador de herbicidas,[16] no se ha informado en otras exposiciones ocupacionales, excepto en la fabricación de estos agentes.

Signos y síntomas de intoxicación

La intoxicación humana por compuestos clorofenoxi se revisó en detalle en 2000.[17] En una gran serie de casos resultantes de la autointoxicación intencional con MCPA, la mayoría de los pacientes (85 %) presentaron signos mínimos de intoxicación; los síntomas digestivos leves fueron los que se informaron con más frecuencia.[18] Otros hallazgos leves e inespecíficos del sistema de vigilancia de enfermedades por pesticidas de California incluyen náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, debilidad generalizada y mareos.[19]

Las manifestaciones de toxicidad sistémica de los compuestos clorofenoxi se conocen principalmente a partir de la experiencia clínica en casos de ingestión deliberada de grandes cantidades con fines suicidas. Si bien la mayoría de los informes clínicos involucran exposición al 2,4-D y al mecoprop, es razonable suponer que todos los herbicidas clorofenoxi provocarán un cuadro clínico semejante. La mayoría de los informes de desenlaces clínicos mortales implican insuficiencia renal, acidosis, desequilibrio electrolítico y el consiguiente fallo multiorgánico.[5, 9, 20] Los agentes implicados con mayor frecuencia en estos incidentes han sido el 2,4-D y el mecoprop.

Los pacientes se presentan a las pocas horas de la ingestión con vómitos, diarrea, dolor de cabeza, confusión y comportamiento extraño o agresivo. En una gran serie de casos resultantes de autointoxicación intencional con MCPA, la mayoría de los pacientes (85 %) tuvieron signos mínimos de intoxicación; los síntomas digestivos leves fueron los informados con más frecuencia.[18] Se producen alteraciones del estado mental, con avance al coma en casos graves.[4, 6, 9, 18] También se ha informado un edema cerebral moderado después de la ingestión intencional.[21] A menudo, se observa un olor peculiar en el aliento. La temperatura corporal puede estar algo elevada, pero esto rara vez es una característica de la intoxicación potencialmente mortal. El impulso respiratorio no está disminuido. Por el contrario, en ocasiones, es evidente la hiperventilación, probablemente secundaria a la acidosis metabólica que se produce. Las convulsiones ocurren en contadas ocasiones. Con una excreción urinaria eficaz del tóxico, la conciencia suele recuperarse en 48-96 horas.[4, 6, 9]

Se han informado debilidad muscular y neuropatía periférica después de la exposición ocupacional.[9] Las presentaciones son variables. La miotonía y la debilidad muscular pueden persistir durante meses después de una intoxicación aguda.[6] Los hallazgos adicionales incluyen pérdida de reflejos y fasciculación.[4, 6, 8, 20] Mediante estudios clínicos de electromiografía y de conducción nerviosa en algunos pacientes en recuperación, se demostró la presencia de neuropatía proximal leve y de miopatía.

Como se mencionó anteriormente, existen cambios metabólicos significativos debido a los compuestos clorofenoxi. La acidosis metabólica se manifiesta como un pH arterial y un contenido de bicarbonato bajos. La orina suele ser ácida. La lesión del músculo esquelético, si ocurre, se refleja en una elevación de la creatinfosfoquinasa y, a veces, en mioglobinuria. Con frecuencia, se encuentran elevaciones moderadas de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina sérica a medida que se excreta el tóxico. Se informaron casos de insuficiencia renal, a menudo acompañados de hipercalcemia o de hipocalcemia, y se consideró que causaron la inestabilidad cardiovascular que condujo a la muerte.[5, 20] Se observa con frecuencia taquicardia, y también se ha informado hipotensión.[4, 5, 9] Asimismo, se ha observado un aplanamiento de la onda T.[6] Se informaron leucocitosis leves y cambios bioquímicos indicativos de lesión de las células hepáticas.

PRODUCTOS COMERCIALES

Ácido 2,4-diclorofenoxiacético o 2,4-D

Ácido 2,4-diclorofenoxipropiónico o 2,4-DP (diclorprop)

Ácido 2,4-diclorofenoxibutírico o 2,4-DB

Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético o 2,4,5-T

Ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético (MCPA)

MCPB

MCPP (mecoprop)

Ácido 2-metil-3, 6-diclorobenzoico (dicamba)

Confirmación de la intoxicación

Se encuentran disponibles métodos cromatográficos de gas-líquido para detectar compuestos clorofenoxi en sangre y en orina. Estos análisis son útiles para confirmar y evaluar la magnitud de la absorción de clorofenoxi. Los episodios de intoxicación caracterizados por pérdida del conocimiento han mostrado concentraciones iniciales de clorofenoxi en sangre que oscilan entre 80 mg y más de 1000 mg por litro.[4] Las muestras de orina deben recolectarse lo antes posible después de la exposición porque, en la mayoría de los casos, los herbicidas se excretan casi por completo en 24-72 horas. Las muestras de orina también pueden confirmar la sobreexposición. En un estudio clínico de aplicadores de herbicidas asintomáticos, la excreción urinaria de compuestos clorofenoxi rara vez excedió los 1-2 mg/l.[22] La semivida puede ser mucho más larga en casos de intoxicación, en función del grado de absorción y del pH en la orina. Los análisis pueden realizarse en laboratorios competentes, normalmente conocidos por los centros locales de control de intoxicaciones. Si el cuadro clínico indica que se ha producido una exposición excesiva a compuestos clorofenoxi, inicie inmediatamente el tratamiento adecuado, sin esperar la confirmación química de la absorción del tóxico.

Tratamiento de la toxicosis por clorofenoxi

1. Descontamine la piel y el cabello bañándose con agua y jabón, y lavándose el cabello. Las personas con enfermedades crónicas de la piel o con sensibilidad conocida a estos herbicidas deben evitar su uso o tomar precauciones estrictas para evitar el contacto (máscara protectora, guantes, etc.).

2. Elimine los químicos contaminantes de los ojos enjuagándolos con abundante agua limpia durante 10-15 minutos. Si la irritación persiste se debe realizar un examen oftalmológico.

3. Si se presenta algún síntoma de enfermedad durante la inhalación de la pulverización o después, aleje a la víctima del material durante al menos 2-3 días. Permita el contacto posterior con compuestos clorofenoxi solo si se proporciona una protección respiratoria eficaz.

4. Considere los procedimientos de descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales*.** Si se han ingerido cantidades sustanciales de compuestos clorofenoxi, puede producirse emesis espontánea.

5. Administre líquidos por vía intravenosa para acelerar la excreción del compuesto clorofenoxi y limitar la concentración del tóxico en el riñón. Lo ideal es lograr un flujo de orina de 4-6 ml/minuto. La solución salina/dextrosa por vía intravenosa ha sido suficiente para rescatar a pacientes comatosos que bebieron 2,4-D y mecoprop varias horas antes de la admisión en el hospital.

   PRECAUCIÓN: ***Controle la concentración de proteínas y células en la orina, el BUN, la concentración sérica de creatinina, la concentración sérica de electrolitos, y la ingestión/excreción de líquidos para garantizar que la función renal permanezca intacta y que no se produzca una sobrecarga de líquidos.***

6. Alcalinice la orina para mantener un pH entre 7,6 y 8,8. La alcalinización urinaria se ha utilizado con éxito en el tratamiento de ingestiones con fines suicidas de compuestos clorofenoxi, especialmente cuando se inicia durante las primeras etapas.[4, 6, 9] Aunque el término "diuresis alcalina forzada" se ha utilizado anteriormente para describir este tratamiento, la terminología preferida es ahora "alcalinización urinaria" para enfatizar la importancia de la manipulación del pH

de la orina para eliminar el ácido débil.[23] La alcalinización de la orina mediante la inclusión de bicarbonato de sodio (44-88 mEq por litro) en la solución administrada por intravenosa acelera sustancialmente la excreción del 2,4-D y del mecoprop porque el ácido débil está en estado ionizado en el túbulo renal y, por lo tanto, no puede diseminarse a través del túbulo hacia la sangre nuevamente. El aclaramiento renal es mínimo a un pH ácido de 5,1 (0,14 ml/min) en comparación con el aclaramiento a un pH de 8,3 (63 ml/min).[6, 23]

Existe controversia y falta de estudios clínicos controlados en torno a la forma más eficaz de inducir la eliminación del 2,4-D y del mecoprop. En el informe expositivo de la AACT y la EAPCCT, se recomienda considerar la alcalinización en la orina y el flujo elevado de orina (diuresis forzada).[23] En una base de datos de revisiones sistémicas de Cochrane, se señala la falta de pruebas en función de la falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para este tratamiento. El autor concluyó que "no es irrazonable intentar la alcalinización urinaria" dada la toxicidad prolongada y el potencial de muerte, y que "se requieren ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien realizados".[24] Ningún paciente en una gran serie de casos informados por el mismo autor del artículo de la revisión de Cochrane fue tratado con alcalinización urinaria, aunque cabe señalar que el 85 % presentó signos de toxicidad mínima.[18]

7. Incluya cloruro de potasio según sea necesario para compensar las pérdidas elevadas de potasio, con 20-40 mEq de cloruro de potasio por cada litro de solución administrada por vía intravenosa. Un flujo urinario elevado, aproximadamente de 200 ml/h, mejora la eliminación, aunque puede ser necesario un flujo aún mayor para una eliminación máxima del 2,4-D.[6, 23] Se ha producido insuficiencia renal en pacientes con intoxicación grave a pesar de la alcalinización urinaria. En un caso de insuficiencia renal, la alcalinización urinaria se inició a las 26 horas después de la ingestión,[9] y en otro, se inició al segundo día de la hospitalización.[20] Por lo tanto, es fundamental controlar cuidadosamente la función renal, así como las concentraciones séricas de electrolitos, especialmente el potasio y el calcio.

8. Considere la hemodiálisis en los casos graves, especialmente cuando no se recomienda la administración excesiva de líquidos.[17] La hemodiálisis se ha utilizado en 4 pacientes que sobrevivieron a la intoxicación.[25] No se recomienda como un tratamiento de primera línea.

9. Incluya la electromiografía y los estudios de conducción nerviosa en el examen clínico de seguimiento para detectar cualquier cambio neuropático y defectos de la unión neuromuscular.

Referencias

1. Garry VF, Tarone RE, Kirsch IR, et al. Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. *Environ Health Perspect.* May 2001;109(5):495-500.

2. Kohli JD, Khanna RN, Gupta BN, Dhar MM, Tandon JS, Sircar KP. Absorption and excretion of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in man. *Xenobiotica.* 1974;4(2):97-100.

3. Arnold EK, Beasley VR. The pharmacokinetics of chlorinated phenoxy acid herbicides: a literature review. *Vet Hum Toxicol.* Apr 1989;31(2):121-125.

4. Friesen EG, Jones GR, Vaughan D. Clinical presentation and management of acute 2,4-D oral ingestion. *Drug Saf.* Mar-Apr 1990;5(2):155-159.

5. Keller T, Skopp G, Wu M, Aderjan R. Fatal overdose of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Forensic Sci Int.* Mar 1994;65(1):13-18.

6. Prescott LF, Park J, Darrien I. Treatment of severe 2,4-D and mecoprop intoxication with alkaline diuresis. *Br J Clin Pharmacol.* Jan 1979;7(1):111-116.

7. Gehring PJ, Kramer CG, Schwetz BA, Rose JQ, Rowe VK. The fate of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T) following oral administration to man. *Toxicol Appl Pharmacol.* Nov 1973;26(3):352-361.

8. Meulenbelt J, Zwaveling JH, van Zoonen P, Notermans NC. Acute MCPP intoxication: report of two cases. *Hum Toxicol.* May 1988;7(3):289-292.

9. Flanagan RJ, Meredith TJ, Ruprah M, Onyon LJ, Liddle A. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet.* Feb 24 1990;335(8687):454-458.

10. Maillet EL, Margolskee RF, Mosinger B. Phenoxy herbicides and fibrates potently inhibit the human chemosensory receptor subunit T1R3. *J Med Chem.* Nov 12 2009;52(21):6931-6935.

11. Berkley MC, Magee KR. Neuropathy following exposure to a dimethylamine salt of 2, 4-D. *Arch Intern Med.* Mar 1963;111:351-352.

12. Berwick P. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid poisoning in man. Some interesting clinical and laboratory findings. *JAMA.* Nov 9 1970;214(6):1114-1117.

13. Goldstein NP, Jones PH, Brown JR. Peripheral neuropathy after exposure to an ester of dichlorophenoxyacetic acid. *J Am Med Assoc.* Nov 7 1959;171:1306-1309.

14. O'Reilly JF. Prolonged coma and delayed peripheral neuropathy after ingestion of phenoxyacetic acid weedkillers. *Postgrad Med Journal.* 1984;60:76-77.

15. Holt E, Weber R, Stevenson G, Gaus C. Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins and Dibenzofurans (PCDD/Fs) Impurities in Pesticides: A Neglected Source of Contemporary Relevance. *Environ Sci Technol.* Jul 15 2010;44(14):5409-5415.

16. Poskitt LB, Duffill MB, Rademaker M. Chloracne, palmoplantar keratoderma and localized scleroderma in a weed sprayer. *Clin Exp Dermatol.* May 1994;19(3):264-267.

17. Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot AT, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(2):111-122.

18. Roberts DM, Seneviratne R, Mohammed F, et al. Intentional self-poisoning with the chlorophenoxy herbicide 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA). *Ann Emerg Med.* Sep 2005;46(3):275-284.

19. Regulation CDoP. *California Pesticide Illness Query (CalPIQ)* August 9, 2010 2009.

20. Kancir CB, Andersen C, Olesen AS. Marked hypocalcemia in a fatal poisoning with chlorinated phenoxy acid derivatives. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1988;26(3-4):257-264.

21. Brahmi N, Mokhtar HB, Thabet H, Bouselmi K, Amamou M. 2,4-D (chlorophenoxy) herbicide poisoning. *Vet Hum Toxicol.* Dec 2003;45(6):321-322.

22. Kolmodin-Hedman B, Hoglund S, Akerblom M. Studies on phenoxy acid herbicides. I. Field study. Occupational exposure to phenoxy acid herbicides (MCPA, dichlorprop, mecoprop and 2,4-D) in agriculture. *Arch Toxicol.* Dec 1983;54(4):257-265.

23. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(1):1-26.

24. Roberts DM, Heilmair R, Buckley NA, et al. Clinical outcomes and kinetics of propanil following acute self-poisoning: a prospective case series. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:3.

25. Durakovic Z, Durakovic A, Durakovic S, Ivanovic D. Poisoning with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid treated by hemodialysis. *Arch Toxicol.* 1992;66(7):518-521.

CAPÍTULO 11

Pesticidas pentaclorofenólicos y dinitrofenólicos

PENTACLOROFENOL

El pentaclorofenol (PCP) está actualmente registrado en Estados Unidos solo como pesticida de uso restringido como conservante de madera de "alta resistencia". Está registrado únicamente para su uso para el tratamiento a presión de postes de servicios públicos. Los conservantes de madera de alta resistencia se definen como aquellos que se aplican mediante tratamiento a presión en lugar de con brocha u otras aplicaciones superficiales. El PCP es un biocida general que se ha utilizado como herbicida, algicida, defoliante, conservante de madera, germicida, fungicida y molusquicida.[1] Como resultado del proceso de fabricación, el PCP está contaminado con dibenzodioxinas cloradas (CDD), dibenzofuranos clorados (CDF) y hexaclorobenceno (HCB). Estos contaminantes son tóxicos y persistentes, pero sus concentraciones en las preparaciones de PCP suelen ser lo suficientemente bajas como para limitar la preocupación a efectos crónicos en lugar de agudos. El PCP técnico también contiene fenoles clorados más bajos (4-12 %). La combustión incompleta de madera tratada con PCP puede provocar una mayor formación de estos compuestos contaminantes.

El pentaclorofenol se volatiliza de la madera tratada. Tiene un importante olor fenólico, que se vuelve bastante fuerte cuando se calienta el material. Aunque no están registradas para uso en interiores, las superficies interiores muy tratadas pueden ser una fuente de exposición suficiente como para causar irritación de ojos, nariz y garganta.

Toxicología

El **pentaclorofenol (PCP)** se absorbe fácilmente a través de la piel, los pulmones y el revestimiento del tubo digestivo. En los datos de la USEPA presentados en apoyo del nuevo registro del PCP, se informa una LD_{50} dérmica de >3980 mg/kg, lo que sugiere una toxicidad dérmica muy baja. En animales, se ha informado que la LD_{50} dérmica es del mismo orden de magnitud que la oral.[2] En casos de exposición aguda, se excreta de manera rápida, principalmente en la orina como PCP inalterado y como glucurónido de PCP. En exposiciones crónicas, así como en un estudio clínico con voluntarios, se ha informado que la semivida de eliminación es muy prolongada, de hasta 20 días. La larga semivida se atribuyó al bajo aclaramiento urinario debido a la alta unión a proteínas.[3] Se distribuye ampliamente a otros tejidos del cuerpo, incluidos los riñones, el hígado, el corazón y las glándulas suprarrenales.

El principal mecanismo toxicológico agudo parece ser el metabolismo oxidativo celular elevado resultante del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.[1, 4] La producción de calor aumenta y conduce a una hipertermia clínica con sudoración profusa y alteraciones electrolíticas. Este estado clínico puede imitar los signos y síntomas del hipertiroidismo. Dosis elevadas son tóxicas para el hígado, los riñones y el sistema nervioso. Debido al agotamiento del ATP, puede producirse rabdomiólisis grave. Numerosos mecanismos adicionales pueden contribuir a la toxicidad crónica.

En función de experimentos de laboratorio en animales, se ha informado que el PCP tiene propiedades fetotóxicas y embriotóxicas, y que se une a varios receptores hormonales.[5, 6] Las pruebas epidemiológicas sugieren que las mujeres expuestas pueden correr riesgo de sufrir abortos espontáneos, y la exposición materna o paterna puede aumentar el riesgo de un peso reducido al nacer y de malformaciones infantiles.[7, 8]

ASPECTOS DESTACADOS

Uso limitado en postes de servicios públicos tratados a presión

Se volatiliza de la madera tratada.

Absorción cutánea, pulmonar y digestiva

Aclaramiento urinario bajo

Se distribuye al riñón, hígado, corazón, glándulas suprarrenales.

Implicaciones prenatales

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de las membranas mucosas

Fatiga, dolor de cabeza, falta de concentración

Dermatitis de contacto, cloracné

Amplia variedad de síntomas no específicos

Taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria típico de intoxicaciones graves

TRATAMIENTO

Controle la hipertermia.

Administre oxígeno y líquidos.

Estabilice los electrolitos.

Descontamine la piel y los ojos.

Considere el tratamiento en una UCI.

Pentaclorofenol

PRODUCTOS COMERCIALES

Chlorophen

PCP

Penchlorol

Penta

Pentacon

Penwar

Sinituho

La sal de sodio es pentaclorofenato de sodio.

La albuminuria, la glucosuria, la aminoaciduria y el BUN elevado reflejan lesión renal. En algunos trabajadores con exposición intensa, se ha informado el agrandamiento del hígado, anemia y leucopenia. Las concentraciones elevadas séricas de fosfatasa alcalina y enzimas AST y LDH indican un daño significativo en el hígado, que incluye daño celular y cierto grado de obstrucción biliar.

Signos y síntomas de intoxicación

Los efectos más frecuentes del PCP en el aire incluyen irritación de las membranas mucosas de los ojos, la nariz y la garganta, lo que produce conjuntivitis, rinitis y faringitis.[9, 11] Otras características frecuentes incluyen fatiga, falta de concentración y dolor de cabeza.[10, 11, 12] En concentraciones adecuadas, el PCP irrita la piel. Los efectos incluyen irritación, dermatitis de contacto o, más raramente, urticaria difusa o cloracné.[11, 13, 14] La dermatitis de contacto es común entre los trabajadores que tienen contacto con el PCP. En un estudio clínico de empleados dedicados a la fabricación de PCP, se presentó cloracné en el 7 % de los trabajadores, y el riesgo fue significativamente más elevado entre los empleados con casos de contacto con la piel documentados en comparación con los empleados sin contacto con la piel.[14] También se ha informado que la urticaria es una respuesta poco frecuente en las personas expuestas. Se han notificado casos individuales de dermatitis exfoliativa de las manos y de urticaria difusa y angioedema de las manos en trabajadores con exposición intensa. Se produjeron varias muertes infantiles en una guardería donde se había utilizado un producto de enjuague de pañales que contenía PCP.[15] Se produjeron intoxicaciones graves y muertes como resultado de la exposición intensa al PCP.[10, 16, 17]

La intoxicación aguda se produce por una absorción sistémica que puede ocurrir por cualquier vía en dosis suficientes, aunque la mayoría de las intoxicaciones ocupacionales ocurren por contacto dérmico.[16, 17] La mayoría de los signos y síntomas del PCP son inespecíficos, y por lo tanto, el diagnóstico puede ser difícil. Los síntomas incluyen dolor abdominal, anorexia, sed intensa, mareos, inquietud y alteración del estado mental. Los trabajadores expuestos durante períodos prolongados pueden experimentar pérdida de peso. Una intoxicación grave puede manifestarse por hipertermia, espasmos musculares, temblores, dificultad respiratoria, opresión en el pecho y alteración del estado mental, incluidos letargo y coma.[1, 10, 16, 17] La taquicardia y el aumento de la frecuencia respiratoria suelen ser evidentes. La mayoría de las muertes de adultos se han producido en personas que trabajan en ambientes calurosos donde hay una tolerancia inadecuada a la hipertermia. En casos de intoxicaciones graves que derivaron en la muerte, se ha informado hipertermia grave con temperaturas de hasta 108 °F.[16] El fallo multiorgánico (convulsiones y coma, necrosis hepática, insuficiencia renal, colapso cardiovascular, y rabdomiólisis) es a menudo un factor que contribuye a los desenlaces clínicos mortales.[15, 16]

El PCP ha sido clasificado como B2 (probable carcinógeno humano). Se han notificado casos de anemia aplásica y de leucemia asociados temporalmente con la exposición al PCP. No se establecieron relaciones causales en estos casos.[18] Para obtener más información, consulte la sección sobre cáncer en el **Capítulo 21**, ***Efectos crónicos***.

También se han notificado neuropatías periféricas en algunos casos de exposición ocupacional prolongada; sin embargo, en los estudios longitudinales, no se ha respaldado una relación causal.[19] En estudios clínicos de los efectos sobre la salud en una comunidad donde se encuentra una planta de tratamiento de madera, se ha sugerido una asociación con efectos adversos para la salud a largo plazo. Los residentes de la comunidad tenían una mayor prevalencia de cáncer, enfermedades respiratorias y trastornos neurológicos que las personas del grupo de control. Sin embargo, en el estudio, no queda claro si el PCP o la creosota, otro conservante de la madera (consulte el **Capítulo 19**, ***Pesticidas, disolventes y adyuvantes varios***), fue el principal pesticida de preocupación.[20]

Confirmación de la intoxicación

> **PRECAUCIÓN:** ***Si se sospecha una intoxicación sobre la base de la exposición, los síntomas y los signos, no posponga el tratamiento hasta que se confirme el diagnóstico.***

El PCP se puede medir en plasma, orina y tejido adiposo mediante una cromatografía de gas-líquido. **Las concentraciones plasmáticas pueden ser mucho más elevadas que las concentraciones en orina (la proporción entre sangre y orina es de 1,0-2,5), por lo que se debe tener cuidado al interpretar los resultados**.[19, 21] No existe una determinación clara de lo que constituye un nivel anormalmente elevado de PCP, y existe una gran variabilidad entre las diferentes referencias. La mayor parte de la información sobre el alcance de las concentraciones séricas en relación con la toxicidad se basa en casos individuales o en pequeñas series de pacientes. Existen informes de bebés asintomáticos con concentraciones séricas de hasta 26 partes por millón (ppm);[15, 21] sin embargo, en la mayoría de los otros informes de exposición no ocupacional en el público en general, se observaron concentraciones en el intervalo de partes por mil millones.[1, 22, 23, 24] Los alimentos son probablemente la principal fuente de este esquema posológico expresado en nanogramos.[1] Las concentraciones séricas en las personas con exposición ocupacional a menudo exceden 1 ppm.[1] En el informe de un caso letal, se describe una concentración plasmática de 16 ppm,[17] pero la mayoría de los casos generalmente involucran concentraciones séricas en el intervalo de 100 ppm o más.[16] Es razonable suponer que concentraciones superiores a 1 ppm son compatibles con una exposición inusual y que concentraciones cercanas a los 100 ppm son motivo de gran preocupación.

PESTICIDAS DINITROFENÓLICOS

Los pesticidas dinitrofenólicos tienen muchos usos en la agricultura en todo el mundo: herbicidas (eliminación de malezas y defoliación), acaricidas, nematocidas, ovicidas y fungicidas. Relativamente insolubles en agua, la mayoría de los productos técnicos se disuelven en disolventes orgánicos y están formulados para aplicaciones por pulverización en forma de emulsiones. Existen algunas formulaciones de polvos humectables. Solo el dinocap está registrado en Estados Unidos.

Toxicología

Los compuestos nitroaromáticos son altamente tóxicos para humanos y animales con una LD_{50} entre 25-50 mg/kg.[25] La mayoría de los **dinitrofenoles** se absorben bien en el tubo digestivo, a través de la piel y en los pulmones cuando se inhalan finas gotas.[26]

Los dinitrofenoles sufren cierta biotransformación en humanos, principalmente reducción (un grupo nitro a un grupo amino) y conjugación en el sitio fenólico. Aunque los dinitrofenoles y sus metabolitos aparecen de manera constante en la orina de personas intoxicadas, la excreción hepática es probablemente la principal vía de eliminación. La eliminación es lenta, con una semivida documentada en humanos de entre 5-14 días.[25] Las concentraciones en sangre y en tejidos tienden a aumentar en forma progresiva si un individuo está sustancialmente expuesto varios días seguidos.

El mecanismo básico de toxicidad es la estimulación del metabolismo oxidativo en las mitocondrias celulares, mediante el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Esto provoca hipertermia, taquicardia, dolor de cabeza, malestar y deshidratación, y con el tiempo, agota las reservas de carbohidratos y grasas. Los principales sistemas propensos a la toxicidad son el hepático, el renal y el nervioso. Los dinitrofenoles son más activos como desacopladores que los clorofenoles como el pentaclorofenol. La hipertermia y la toxicidad directa sobre el sistema nervioso central provocan inquietud y dolor de cabeza, y en casos graves, convulsiones, coma y edema cerebral. Cuanto mayor sea la temperatura ambiente, como en un entorno agrícola, más difícil será disipar el calor.[25, 26] El parénquima hepático y los túbulos renales presentan cambios degenerativos. La albuminuria, piuria, hematuria y azotemia son signos de lesión renal.

Pesticidas dinitrofenólicos

ASPECTOS DESTACADOS

Solo el dinocap está registrado actualmente en Estados Unidos.

Absorbidos por el tubo digestivo, la piel y los pulmones

Excreción hepática con una semivida de 5-14 días

SIGNOS Y SÍNTOMAS

No específicos y pueden incluir:

Sudoración

Sed

Fiebre

Dolor de cabeza

Confusión

Malestar

Inquietud

Intoxicación grave

Hipertermia

Taquicardia

Taquipnea

Insuficiencia renal

Coloración amarilla brillante en la piel y el cabello

TRATAMIENTO

Igual que el pentaclorofenol

CONTRAINDICADO

Tratamiento antipirético con salicilatos

Atropina

Pesticidas dinitrofenólicos

PRODUCTOS COMERCIALES

Si bien existen muchos pesticidas dinitrofenólicos, el dinocap es el único que todavía está registrado en Estados Unidos.

Otros productos (que ya no están registrados en Estados Unidos) eran:

3-dinitrofenol (Chemox PE)

dinitrocresol (DNOC, DNC, Chemsect DNOC, Elgetol 30, Nitrador, Selinon, Sinox, Trifocide)

dinobutón (Acrex, Dessin, Dinofen, Drawinol, Talan)

dinopenton

dinoprop (Crotothane, Karathane)

dinosam (DNAP, Chemox General),

dinoseb (DNBP, dinitro, Basanite, Caldon, Chemox General, Chemox PE, Chemsect DNBP, Dinitro, Dinitro-3, Dinitro General Dynamyte, Elgetol 318, Gebutox, Hel-Fire, Kiloseb, Nitropone C, Premerge, Snox General, Subitex, Unicrop DNBP, Vertac, Dinitro Weed Killer 5, Vertac General Weed Killer, Vertac Selective Weed Killer)

acetato de dinoseb (Aretit)

Continúa en la página siguiente.

Se han producido cataratas en animales de laboratorio a los que se les administraron dinitrofenoles y también en humanos como resultado de usos de medicamentos desaconsejados y como consecuencia de una exposición ocupacional crónica.[27] La formación de cataratas a veces va acompañada de glaucoma.

Signos y síntomas de intoxicación

La mayoría de los pacientes presentan a las pocas horas de la exposición signos y síntomas generalizados e inespecíficos que incluyen sudoración profusa, sed, fiebre, dolor de cabeza, confusión, malestar e inquietud. La piel puede presentarse cálida y enrojecida a medida que se manifiesta la hipertermia, junto con taquicardia y taquipnea, todo lo cual indica un grado grave de intoxicación. La aprensión, la ansiedad, el comportamiento maníaco, las convulsiones y el coma reflejan una lesión cerebral, y los dos últimos significan una intoxicación potencialmente mortal de inmediato. La dificultad respiratoria y la cianosis son consecuencias del metabolismo estimulado y de la anoxia tisular. La insuficiencia renal puede producirse durante las primeras etapas en casos de exposición grave. El daño hepático se manifiesta primero por ictericia, y la muerte celular puede ocurrir dentro de las 48 horas y depende de la dosis.[28] La muerte puede producirse dentro de las 24-48 horas posteriores a la exposición en casos de intoxicación grave.[26] En casos de supervivencia a una intoxicación grave, la resolución completa de los síntomas puede ser lenta debido a la prolongada semivida del tóxico.[26, 29]

Con frecuencia, se presenta una coloración amarilla brillante característica de la piel y el cabello con la exposición tópica, y puede ser una señal diagnóstica importante para el médico.[25, 26, 29] La coloración amarilla de las escleróticas y de la orina indican absorción de cantidades potencialmente tóxicas. La pérdida de peso ocurre en personas expuestas de manera continua a dosis relativamente bajas de dinitrofenoles.[25, 27]

Confirmación de la intoxicación

Si es probable que haya intoxicación, no espere la confirmación antes de comenzar el tratamiento, pero guarde las muestras de orina y de sangre en hielo a una temperatura inferior a 20 °C en caso de que sea necesaria una confirmación más adelante. Los dinitrofenoles no metabolizados pueden identificarse espectrofotométricamente o mediante una cromatografía de gas-líquido en el suero en concentraciones muy inferiores a las que se han asociado con intoxicaciones agudas. Los datos sobre exposición y niveles sistémicos de compuestos de este grupo son limitados, y en la mayoría de los informes, se especifica el compuesto dinitro-orto-cresol. En general, cuando la toxicidad sistémica es evidente, suelen observarse concentraciones sanguíneas de 10 µg/dl o más.[25, 30] Se produjo un caso mortal con una concentración de 75 µg/dl.[30] El análisis de sangre es útil para confirmar la causa de la intoxicación. Controle las concentraciones con frecuencia durante la intoxicación aguda para establecer mejor una curva de disminución y determinar cuándo se puede suspender el tratamiento de manera segura.

Tratamiento de la intoxicación

El tratamiento del pentaclorofenol y del dinitrofenol y sus derivados es el mismo, aunque existen algunas diferencias en cuanto a la toxicidad, como se señaló anteriormente.

1. Proporcione un tratamiento de apoyo, incluido oxígeno, reposición de líquidos y, lo más importante, control de la hipertermia. No existe un antídoto específico para la toxicidad del PCP o del dinitrofenol.

2. Dado que estos pacientes requieren un control agresivo de la hipertermia, administre baños de esponja y utilice ventiladores para aumentar la evaporación.[31] También se pueden usar mantas refrescantes y bolsas de hielo en las superficies del cuerpo. En pacientes completamente conscientes, administre líquidos fríos que contengan azúcar por vía oral en función de la tolerancia. El tratamiento

mecanismo de hipertermia mediado periféricamente en intoxicaciones de esta naturaleza. Tenga en cuenta que la sudoración profusa es frecuente en este tipo de intoxicación, lo que indica que los antipiréticos de acción central no tendrían ningún efecto. No se ha probado ni la seguridad ni la eficacia de los demás antipiréticos.

3. Administre oxígeno continuamente con una mascarilla para minimizar la anoxia tisular. A menos que haya manifestaciones de edema cerebral o pulmonar, o de insuficiencia renal, administre líquidos por vía intravenosa para restaurar la hidratación y apoyar los mecanismos fisiológicos para la pérdida de calor y la eliminación de sustancias tóxicas. Controle las concentraciones séricas de electrolitos y ajuste las perfusiones por vía intravenosas para estabilizar las concentraciones de electrolitos. Haga un seguimiento del contenido de albúmina y células en la orina, y registre las horas precisas de la ingestión y de la excreción para prevenir la sobrecarga de líquidos si la función renal disminuye.

   PRECAUCIÓN: ***En presencia de edema cerebral o de insuficiencia renal, los líquidos por vía intravenosa deben administrarse con mucha precaución para evitar un aumento de la presión intracraneal y el edema pulmonar. Puede estar indicado el control central de las presiones de enclavamiento venosa y pulmonar. Esto es particularmente importante cuando se observa una disfunción cardíaca o insuficiencia cardíaca. Estos pacientes en estado crítico deberían ser tratados en una unidad de cuidados intensivos.***

4. Descontamine la piel con agua y jabón, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales.***

5. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Remita al paciente para que reciba atención médica adicional si persiste la irritación u otras lesiones.

6. Trate la intoxicación sistémica grave en una unidad de cuidados intensivos con cuidados de apoyo adecuados, incluidos asistencia respiratoria, líquidos intravenosos, control cardíaco y apoyo de la función renal, según sea necesario. El tóxico en sí y las alteraciones electrolíticas graves pueden predisponer al paciente a arritmias y a debilidad miocárdica. La atropina es un medicamento absolutamente contraindicado, por lo que es fundamental no confundir los signos clínicos del dinitrofenol con las manifestaciones de la intoxicación por inhibición de la colinesterasa.[26]

7. Para reducir la producción de calor en el cuerpo, controle la agitación y la actividad motora involuntaria con sedación. El lorazepam u otras benzodiazepinas son eficaces, aunque no se ha estudiado el uso de estos fármacos para estas intoxicaciones. Controle las convulsiones como se describe en el **Capítulo 3**.

8. Aunque la mayoría de las intoxicaciones ocupacionales se producen por inhalación, si se ingiere, considere la posibilidad de realizar una descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**.

Productos comerciales dinitrofenólicos, continuación

metacrilato de dinoseb (binapacril, Morocide, Acricid, Ambox, Dapacryl, Endosan, FMC 9044, Hoe 002784, Morrocid, NIA 9044)

dinosulfona

acetato de dinoterb

sales de dinoterb

dinoterbón

Referencias

1. Jorens PG, Schepens PJ. Human pentachlorophenol poisoning. *Hum Exp Toxicol.* Nov 1993;12(6):479-495.
2. Pentachlorophenol. National Toxicology Information Program, National Library of Medicine, Bethesda, MD; 2000.
3. Kalman DA, Horstman SW. Persistence of tetrachlorophenol and pentachlorophenol in exposed woodworkers. *J Toxicol Clin Toxicol.* Jun 1983;20(4):343-352.
4. Weinbach EC. The effect of pentachlorophenol on oxidative phosphorylation. *J Biol Chem.* Oct 1954;210(2):545-550.
5. Danzo BJ. Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environ Health Perspect.* Mar 1997;105(3):294-301.
6. Tran DQ, Klotz DM, Ladlie BL, Ide CF, McLachlan JA, Arnold SF. Inhibition of progesterone receptor activity in yeast by synthetic chemicals. *Biochem Biophys Res Commun.* Dec 13 1996;229(2):518-523.
7. DeMaeyer J, Schepens PJ, Jorens PG, Verstaete R. Exposure to pentachlorophenol as a possible cause of miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:1010-1011.
8. Dimich-Ward H, Hertzman C, Teschke K, et al. Reproductive effects of paternal exposure to chlorophenate wood preservatives in the sawmill industry. *Scand J Work Environ Health.* Aug 1996;22(4):267-273.
9. Klemmer HW, Wong L, Sato MM, Reichert EL, Korsak RJ, Rashad MN. Clinical findings in workers exposed to pentachlorophenol. *Archives of environmental contamination and toxicology.* 1980;9(6):715-725.
10. Proudfoot AT. Pentachlorophenol poisoning. *Toxicol Rev.* 2003;22(1):3-11.
11. Walls CB, Glass WI, Pearce NE. Health effects of occupational pentachlorophenol exposure in timber sawmill employees: a preliminary study. *N Z Med J.* Sep 25 1998;111(1074):362-364.
12. Daniel V, Huber W, Bauer K, et al. Association of elevated blood levels of pentachlorophenol (PCP) with cellular and humoral immunodeficiencies. *Arch Environ Health.* Jan-Feb 2001;56(1):77-83.
13. Kentor PM. Urticaria from contact with pentachlorophenate. *JAMA.* Dec 26 1986;256(24):3350.
14. O'Malley MA, Carpenter AV, Sweeney MH, et al. Chloracne associated with employment in the production of pentachlorophenol. *Am J Ind Med.* 1990;17(4):411-421.
15. Robson AM, Kissane JM, Elvick NH, Pundavela L. Pentachlorophenol poisoning in a nursery for newborn infants. I. Clinical features and treatment. *J Pediatr.* Aug 1969;75(2):309-316.
16. Gray RE, Gilliland RD, Smith EE, Lockard VG, Hume AS. Pentachlorophenol intoxication: report of a fatal case, with comments on the clinical course and pathologic anatomy. *Arch Environ Health.* May-Jun 1985;40(3):161-164.
17. Wood S, Rom WN, White GL, Jr., Logan DC. Pentachlorophenol poisoning. *J Occup Med.* Jul 1983;25(7):527-530.
18. Roberts HJ. Aplastic anemia due to pentachlorophenol. *N Engl J Med.* Dec 31 1981;305(27):1650-1651.
19. Casarett LJ, Bevenue A, Yauger WL, Jr., Whalen SA. Observations on pentachlorophenol in human blood and urine. *Am Ind Hyg Assoc J.* Jul-Aug 1969;30(4):360-366.
20. Dahlgren J, Warshaw R, Thornton J, Anderson-Mahoney CP, Takhar H. Health effects on nearby residents of a wood treatment plant. *Environ Res.* Jun 2003;92(2):92-98.

21. Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology.* 4th ed. New York: John Wiley & Sons; 1994; No. 2B.

22. Gomez-Catalan J, To-Figueras J, Planas J, Rodamilans M, Corbella J. Pentachlorophenol and hexachlorobenzene in serum and urine of the population of Barcelona. *Hum Toxicol.* Sep 1987;6(5):397-400.

23. Wylie JA, Gabica J, Benson WW, Yoder J. Exposure and contamination of the air and employees of a pentachlorophenol plant, Idaho-1972. *Pest Monit.* 1975;9:150-153.

24. Wagner SL. Pentachlorophenol. *Clinical Toxicology of Agricultural Chemicals*. Corvallis: Oregon State University Press; 1981;131-137.

25. Leftwich RB, Floro JF, Neal RA, Wood AJ. Dinitrophenol poisoning: a diagnosis to consider in undiagnosed fever. *South Med J.* Feb 1982;75(2):182-184.

26. Finkel AJ, ed *Herbicides: Dinitrophenols.* 4 ed. Boston: John Wright PSG, Inc; 1983. Hamilton and Hardy's Industrial Toxicology.

27. Kurt TL, Anderson R, Petty C, Bost R, Reed G, Holland J. Dinitrophenol in weight loss: the poison center and public health safety. *Vet Hum Toxicol.* Dec 1986;28(6):574-575.

28. Palmeira CM, Moreno AJ, Madeira VM. Thiols metabolism is altered by the herbicides paraquat, dinoseb and 2,4-D: a study in isolated hepatocytes. *Toxicol Lett.* Nov 15 1995;81(2-3):115-123.

29. Smith WD. An investigation of suspected dinoseb poisoning after the agricultural use of a herbicide. *Practitioner.* Jun 1981;225(1356):923-926.

30. NIOSH. *Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Dinitro-Ortho-Cresol.* 1978. 78-131.

31. Graham BS, Lichtenstein MJ, Hinson JM, Theil GB. Nonexertional heatstroke. Physiologic management and cooling in 14 patients. *Arch Intern Med.* Jan 1986;146(1):87-90.

ASPECTOS DESTACADOS

Las dosis tóxicas son potencialmente mortales.

Afectan el tubo digestivo, los riñones, los pulmones, el hígado, el corazón y otros órganos.

La fibrosis pulmonar es la causa habitual de muerte en la intoxicación por paraquat.

El diquat tiene mayor actividad renal.

Pueden medirse en sangre y en orina mediante espectrofotometría, cromatografía de gases, cromatografía líquida y radioinmunoensayo.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Ingestión (cualquiera): dolor ardiente en la boca, garganta, pecho, parte superior del abdomen; edema pulmonar, pancreatitis, efectos renales y en el SNC

Exposición dérmica (paraquat): manos secas y agrietadas, rugosidad horizontal o pérdida de uñas, ulceración, abrasión

Diquat: Toxicidad del SNC como nerviosismo, irritabilidad, combatividad, desorientación, disminución de los reflejos

CAPÍTULO 12

Paraquat y diquat

El paraquat y el diquat se identifican químicamente como dipiridilos.

El paraquat es un herbicida de contacto sintético no selectivo, comercializado como paraquat, sal de dicloruro de paraquat y sal de bismetilsulfato. Los productos técnicos líquidos varían entre el 20-50 % de concentración, pero las formulaciones utilizadas en el campo varían entre el 0,07-0,14 %. Es un pesticida de uso restringido.

El diquat generalmente se prepara como sal monohidrato de dibromuro, del 15-25 % en concentrados líquidos, pero las formulaciones en el campo suelen ser del 0,23 %. El dibromuro de diquat es un herbicida de contacto no selectivo, desecante y regulador del crecimiento de plantas para uso como herbicida general para el control de malezas de hoja ancha y de gramíneas en áreas terrestres no agrícolas y acuáticas, como desecante en cultivos de semillas y en patatas, y para el control de espiga y el control puntual de malezas en caña de azúcar. A diferencia del paraquat, no está registrado como pesticida de uso restringido.

PARAQUAT

Toxicología

Cuando se ingiere una dosis tóxica (consulte más abajo), el **paraquat** tiene efectos potencialmente mortales en el tubo digestivo, los riñones, el hígado, el corazón y otros órganos. La LD_{50} en humanos es de aproximadamente 3-5 mg/kg, lo que se traduce en tan solo 10-15 ml de una solución al 20 %.[1, 2] A pesar de que el pulmón es el principal órgano diana, la toxicidad por inhalación es rara.

Aunque la toxicidad pulmonar ocurre más adelante en el proceso de la intoxicación por paraquat que otras manifestaciones, es la más grave y, por lo tanto, se menciona en primer lugar. Los efectos en los pulmones representan la manifestación más letal y menos tratable de toxicidad de este agente. El mecanismo principal es mediante la generación de radicales libres con daño oxidativo al tejido pulmonar.[1, 2] Si bien el edema pulmonar agudo y el daño pulmonar temprano pueden ocurrir a las pocas horas de exposiciones agudas graves,[3, 4] el daño tóxico retardado de la fibrosis pulmonar, la causa habitual de muerte, ocurre con más frecuencia entre 7-14 días después de la ingestión.[5] Entre los pacientes que han ingerido una cantidad muy grande de solución concentrada (20 %), algunos han muerto más rápidamente por insuficiencia circulatoria (dentro de las 48 horas) antes de la aparición de la fibrosis pulmonar.[5]

Los neumatocitos de tipos I y II parecen acumular selectivamente paraquat. La biotransformación del paraquat en estas células da como resultado la producción de radicales libres con la consiguiente peroxidación lipídica y lesión celular.[1, 2, 3] El líquido del edema proteico hemorrágico y los leucocitos se infiltran en los espacios alveolares, después de lo cual hay una rápida proliferación de fibroblastos. Hay una disminución progresiva de la tensión de oxígeno arterial y de la capacidad de difusión de CO_2. Un deterioro tan grave del intercambio gaseoso provoca una proliferación progresiva del tejido conectivo fibroso en los alvéolos y, finalmente, la muerte por asfixia y anoxia tisular.[6] Mediante un estudio clínico de sobrevivientes, se sugiere que parte del daño tóxico fibroso puede ser reversible, como lo demuestran las pruebas de función pulmonar notablemente mejoradas 3 meses después de la supervivencia.[7]

El daño local de la piel incluye la dermatitis de contacto. El contacto prolongado producirá eritema, ampollas, abrasión, ulceración y cambios en las uñas.[8, 9] Aunque la absorción a través de la piel intacta es lenta, la piel desgastada o deteriorada permite una absorción eficaz.

El tubo digestivo (GI) es el sitio de toxicidad inicial o de fase 1 en las superficies mucosas después de la ingestión de la sustancia. Esta toxicidad se manifiesta por hinchazón, edema y ulceración dolorosa de la boca, faringe, esófago, estómago e intestino. Cuando las concentraciones son elevadas, otra toxicidad digestiva incluye lesión hepatocelular centrizonal que puede causar concentraciones elevadas de bilirrubina y enzimas hepatocelulares como AST, ALT, LDH y fosfatasa alcalina.

Se produce daño al túbulo renal proximal y, a menudo, es más reversible que la destrucción del tejido pulmonar. Sin embargo, la insuficiencia renal puede desempeñar un papel fundamental en la determinación del desenlace clínico de la intoxicación por paraquat. Las células tubulares normales secretan activamente paraquat en la orina, al eliminarlo eficazmente de la sangre, pero las concentraciones elevadas en sangre envenenan el mecanismo secretor y pueden destruir las células. La intoxicación por diquat suele provocar un daño renal mayor que el paraquat.[10]

La necrosis focal del miocardio y del músculo esquelético es la principal característica de la toxicidad en cualquier tipo de tejido muscular y normalmente se produce después de la toxicidad digestiva de la fase 1.

Se ha informado que la ingestión causa edema cerebral y daño cerebral. En la necropsia, se encontró daño cerebral en forma de agotamiento neuronal moderado, probablemente secundario a anoxia, y daño a la materia blanca central y en particular al cerebro alrededor de los ventrículos lateral y tercero. El examen del cerebro mediante microscopía electrónica mostró edema y destrucción de mielina, con abundantes productos de degradación de mielina y gliosis fibrosa astrocítica.[11]

Aunque se ha expresado mucha preocupación por los efectos de fumar marihuana contaminada con paraquat, los efectos tóxicos por este mecanismo han sido muy raros o inexistentes. La mayor parte del paraquat que contamina la marihuana se piroliza a dipiridilo al fumar, que es un producto de la combustión de las hojas (incluida la marihuana) y presenta poco riesgo tóxico.

Signos y síntomas de intoxicación

Los signos clínicos iniciales dependen de la vía de exposición. Los primeros síntomas y signos de intoxicación por paraquat ingerido son dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y parte superior del abdomen debido al efecto corrosivo del paraquat en el revestimiento mucoso. También puede producirse diarrea, que a veces es sanguinolenta. Sensación de vértigo, dolor de cabeza, fiebre, letargo y coma son otros ejemplos de hallazgos sistémicos y del SNC. La pancreatitis puede causar dolor abdominal intenso. La proteinuria, hematuria, piuria y azotemia reflejan lesión renal. La oliguria/anuria indica necrosis tubular aguda. Debido a que los riñones son casi la vía exclusiva de eliminación del paraquat de los tejidos corporales, la insuficiencia renal fomenta una acumulación de concentración en los tejidos, incluida la muy importante concentración en los pulmones.

Desafortunadamente, esta secuencia patogénica puede producirse durante las primeras horas después de la ingestión de paraquat, lo que genera concentraciones letales de paraquat en el tejido pulmonar antes de que las medidas terapéuticas para limitar la absorción y mejorar la eliminación hayan surtido efecto. Es probable que, por esta razón, los métodos para mejorar la eliminación del paraquat varias horas después de la ingestión han tenido poco efecto sobre la letalidad.[9]

La tos, la disnea y la taquipnea suelen aparecer entre 2-4 días después de la ingestión de paraquat, pero pueden retrasarse hasta 14 días. La cianosis progresiva y la disnea reflejan un deterioro del intercambio de gases en el pulmón dañado. En algunos casos, la tos con esputo espumoso (edema pulmonar) es la manifestación temprana y principal de una lesión pulmonar por paraquat.[9]

Los signos dérmicos son frecuentes en los trabajadores agrícolas con exposición cutánea aguda al paraquat. Particularmente en la forma concentrada, el paraquat causa lesiones localizadas en los tejidos con los que entra en contacto.

Paraquat y diquat

TRATAMIENTO

Descontaminación digestiva inmediata con bentonita, tierra de batán o carbón activado

Mantenga la excreción de orina mediante la administración por vía intravenosa, pero controle los líquidos en caso de insuficiencia renal.

Descontamine los ojos y la piel.

CONTRAINDICADO

Oxígeno suplementario (a menos que el paciente presente hipoxemia)

Paraquat
PRODUCTOS COMERCIALES

Bonfire
Firestorm
Gramoxone
Helmquat
Para-Shot
Parazone
Quik-Quat

Diquat
PRODUCTOS COMERCIALES

Chemsico
Rapid Kill
Razor Burn
Reglone
Touchdown
Weedtrine-D

Se informa que se han producido intoxicaciones mortales como resultado de una contaminación dérmica prolongada por paraquat, pero es probable que esto ocurra solo cuando la integridad de la barrera de la piel se ve afectada debido a abrasión, erosión u otros procesos patológicos. En estos casos, puede ocurrir una absorción sistémica más eficaz. Con una barrera dérmica intacta, el paraquat deja la piel de las manos seca y agrietada, y provoca estrías horizontales en las uñas. La exposición crónica puede incluso provocar la pérdida de las uñas. El contacto prolongado con la piel creará ulceración y abrasión suficientes como para permitir la absorción sistémica.[9]

Además, algunos trabajadores agrícolas pueden quedar expuestos a través de la inhalación prolongada de gotas de pulverización y desarrollar hemorragias nasales debido al daño local. Sin embargo, la inhalación no ha causado una toxicidad sistémica debido a la baja presión de vapor y a la menor concentración de las formulaciones de campo de paraquat.

La contaminación ocular con concentrado de paraquat o con soluciones diluidas de mayor concentración produce conjuntivitis grave y, en ocasiones, opacificación corneal prolongada.[12, 13]

La lesión hepática causada por el paraquat puede ser lo suficientemente grave como para causar ictericia, lo que significa una lesión grave. Sin embargo, la hepatotoxicidad rara vez es un determinante importante del desenlace clínico. No se presentan signos ni síntomas hepáticos aparte de los valores de laboratorio anormales mencionados en la sección de toxicología.

La experiencia clínica ha ofrecido una escala aproximada de dosis-efecto sobre la cual basar el pronóstico en casos de ingestión de paraquat[9]:

1. Menos de 20 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (menos de 7,5 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). No se presentan síntomas o solo hay síntomas digestivos. La recuperación es probable.

2. De 20 a 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (7,5-15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). Se presenta fibroplasia pulmonar. Se produce la muerte en la mayoría de los casos, pero puede demorarse de 2-3 semanas. Se producirán daños en múltiples órganos.

3. Más de 40 mg de iones de paraquat por kilogramo de peso corporal (más de 15,0 ml de concentrado de paraquat al 20 % [p/v]). El daño a múltiples órganos ocurre como en la clase 2, pero avanza más rápidamente. Los efectos digestivos a menudo se caracterizan por una marcada ulceración de la orofaringe. La mortalidad es esencialmente del 100 % en 1-7 días.

DIQUAT

Toxicología

La intoxicación por **diquat** es menos frecuente que la intoxicación por paraquat, por lo que los informes en humanos y los datos experimentales en animales sobre la intoxicación por diquat son menos extensos que por paraquat. El diquat absorbido de manera sistémica no se concentra selectivamente en el tejido pulmonar, como ocurre con el paraquat, y la lesión pulmonar por diquat es menos significativa. En estudios clínicos con animales, el diquat causa una lesión leve y reversible en los neumatocitos de tipo I, pero no daña las células de tipo II. No se ha observado fibrosis pulmonar progresiva en la intoxicación por diquat.[14, 15]

Sin embargo, el diquat tiene efectos tóxicos graves sobre el sistema nervioso central que no son típicos de la intoxicación por paraquat.[14, 15] Si bien mediante los experimentos de laboratorio se ha sugerido que el diquat no es directamente neurotóxico, se han observado cambios cerebrales patológicos relativamente sistemáticos en casos fatales informados de intoxicación por diquat. Estos consisten en un infarto del tronco encefálico, que afecta especialmente a la protuberancia.[16] No está claro si estos cambios *post mortem* representan una toxicidad directa o efectos secundarios relacionados con la enfermedad sistémica y el tratamiento. (Consulte la sección *Signos y síntomas* a continuación para conocer los efectos clínicos en el SNC).

Signos y síntomas de intoxicación

En muchos casos de intoxicación humana por diquat, los signos clínicos de toxicidad neurológica tienden a ser los más significativos. Estos incluyen nerviosismo, irritabilidad, inquietud, reflejos disminuidos, combatividad, desorientación, expresiones sin sentido e incapacidad para reconocer a amigos o familiares. Los efectos neurológicos pueden avanzar hasta llegar al coma, acompañado de convulsiones tónico-clónicas, y provocar la muerte del paciente.[14, 15] También se ha informado parkinsonismo después de la exposición dérmica al diquat.[17]

Excepto por los signos del SNC mencionados en el párrafo anterior, los primeros síntomas de intoxicación por diquat ingerido son semejantes a los del paraquat, lo que refleja el efecto corrosivo del diquat en los tejidos. Incluyen dolor ardiente en la boca, garganta, pecho y abdomen; náuseas y vómitos intensos; y diarrea. Si la dosis fue pequeña, estos síntomas pueden retrasarse entre 1-2 días. Puede haber sangre en el vómito y en las heces. El íleo intestinal, con acumulación de líquido en el intestino, es característico de varios casos de intoxicación humana por diquat.[10]

El riñón es la principal vía excretora del diquat absorbido por el organismo. Por lo tanto, el daño renal es una característica importante de las intoxicaciones. La proteinuria, hematuria y piuria pueden avanzar a insuficiencia renal y azotemia. Las concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina, AST, ALT y LDH reflejan daño hepático. Se puede presentar la ictericia.

Si el paciente sobrevive varias horas o días, la función circulatoria puede fallar debido a la deshidratación. Puede producirse hipotensión y taquicardia, y el choque provoca la muerte. Pueden aparecer otros problemas cardiorrespiratorios, como una miocardiopatía tóxica o una infección secundaria como la bronconeumonía.

El diquat es menos dañino para la piel que el paraquat, pero pueden aparecer efectos irritantes después de la contaminación dérmica con el concentrado. Probablemente haya una absorción significativa de diquat a través de la piel erosionada o ulcerada.

La gran mayoría de las intoxicaciones por paraquat y por diquat (que se analizan más adelante) han sido causadas por ingestión con fines suicidas, particularmente en Japón[16] y en muchos países en vías de desarrollo. Desde 1987, ha habido una disminución en la mayoría de los países en el número total de muertes por suicidio atribuidas al paraquat y al diquat. Casi todos los pacientes con intoxicación relacionada con el trabajo han sobrevivido, pero la tasa de mortalidad entre las personas que han ingerido paraquat o diquat sigue siendo elevada.[2, 5] Para evitar esta mortalidad, probablemente habrá que recurrir a estrategias preventivas o a detener la absorción digestiva muy pronto después de la ingestión del tóxico.

Aunque la absorción intestinal de dipiridilos es relativamente lenta, la absorción letal por órganos y tejidos críticos aparentemente se produce dentro de las 18 horas, posiblemente dentro de las 6 horas, después de la ingestión de cantidades tóxicas de paraquat o de diquat. Los dipiridilos tienen grandes volúmenes de distribución. Una vez que se ha producido la distribución a los tejidos, las medidas para eliminar los dipiridilos de la sangre son muy ineficaces para reducir la carga corporal total.

Se están probando varias estrategias para reducir la frecuencia de estos casos. Estas incluyen la incorporación de eméticos, agentes con olor, sustancias gelificantes y agentes amargos como el denatonio de sodio.

Confirmación de la intoxicación

En algunos centros de tratamiento, se utiliza una prueba colorimétrica sencilla para identificar el paraquat y el diquat en la orina, y dar una indicación aproximada de la magnitud de la dosis absorbida. A un volumen de orina se le añaden 0,5 volúmenes de ditionito de sodio al 1 % (hidrosulfito de sodio) recién preparado en hidróxido de sodio normal (NaOH de 1,0 N). El color se observa al cabo de 1 minuto. La aparición de un color azul indica la presencia de paraquat por encima de 0,5 mg por litro. Se deben realizar controles tanto positivos como negativos para garantizar que el ditionito no haya sufrido oxidación durante el almacenamiento.

Cuando se analiza la orina recolectada dentro de las 24 horas posteriores a la ingestión de paraquat, la prueba de ditionito parece tener un valor pronóstico aproximado: concentraciones inferiores a 1 miligramo por litro (sin color a celeste) generalmente predicen la supervivencia, mientras que concentraciones superiores a 1 miligramo por litro (azul marino a azul oscuro) a menudo predicen un desenlace fatal. Se ha informado que el análisis sérico mediante una prueba de ditionito de sodio predice el desenlace clínico de la exposición al paraquat. En un centro, una prueba positiva se asoció con una mortalidad del 100 %, mientras que las pruebas negativas o equívocas dieron como resultado una tasa de supervivencia del 68 %.[18]

El diquat en la orina produce un color verde con la prueba de ditionito. Aunque hay menos experiencia con esta prueba en intoxicaciones por diquat, la asociación de un pronóstico inadecuado con un color intenso probablemente sea semejante.

El paraquat y el diquat se pueden medir en sangre y en orina mediante métodos espectrofotométricos, cromatográficos de gases, cromatográficos de líquidos y de radioinmunoensayos. Estas pruebas están disponibles en numerosos laboratorios clínicos de referencia y, en ocasiones, en la empresa fabricante. Es probable que sobrevivan los pacientes con intoxicaciones por paraquat en las que las concentraciones plasmáticas no superan los 2,0; 0,6; 0,3; 0,16 y 0,1 mg por litro a las 4, 6, 10, 16 y 24 horas, respectivamente, después de la ingestión.[19] Una comparación de varios métodos para medir los niveles plasmáticos de paraquat reveló resultados comparables. Sin embargo, si bien el valor predictivo positivo de la muerte fue bastante elevado, la capacidad de predecir la supervivencia fue mucho menor.[20]

Diagnóstico por imágenes de pulmón

Se ha informado que la tomografía computarizada de alta resolución de los pulmones puede tener valor predictivo en la intoxicación aguda por paraquat. En la tomografía, se calculan las áreas de opacidades en vidrio esmerilado (GGO). En un estudio clínico, ningún paciente sobrevivió cuando el área era superior al 40 %, y todos sobrevivieron cuando el área fue inferior al 20 %.[21] Este estudio puede ser útil para evaluar enfoques terapéuticos más nuevos.

Tratamiento de la toxicosis por paraquat y diquat

1. Enjuague la piel inmediatamente con abundante agua para descontaminarla. Irrigue los ojos con agua limpia durante un período prolongado para eliminar el material que haya salpicado los ojos. Posteriormente, la contaminación ocular debe ser tratada por un oftalmólogo. Las reacciones cutáneas leves suelen resolverse simplemente al evitar un mayor contacto, pero la irritación puede tardar varias semanas en desaparecer. La dermatitis grave con inflamación, agrietamiento, infección secundaria o lesión en las uñas debe ser tratada por un dermatólogo.

2. Si se ha ingerido cualquier cantidad de paraquat o diquat, administre inmediatamente un adsorbente. Esta es la medida terapéutica que tiene más probabilidades de afectar favorablemente el resultado de la ingestión de paraquat o diquat. La bentonita (suspensión al 7,5 %) y la tierra de batán (suspensión al 15 %) son muy eficaces, pero a veces no están disponibles.

Dosis de bentonita y tierra de batán

- ***Adultos y niños mayores de 12 años: 100-150 g***
- ***Niños menores de 12 años: 2 g/kg de peso corporal***

PRECAUCIÓN: ***En ocasiones, se han producido hipercalcemia y fecalitos después de la administración de tierra de batán.***

El carbón activado es casi igual de eficaz y está ampliamente disponible. Este tratamiento se aborda en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

3. Obtenga una muestra de sangre lo antes posible para el análisis de paraquat y muestras de orina para paraquat o diquat. Se puede hacer un seguimiento de las muestras en serie de orina para cualquiera de los agentes y de plasma para paraquat para obtener información pronóstica.

4. No administre oxígeno suplementario hasta que el paciente presente hipoxemia grave. Las concentraciones elevadas de oxígeno en los pulmones aumentan las lesiones inducidas por el paraquat y posiblemente también por el diquat. Puede haber alguna ventaja en colocar al paciente en un ambiente moderadamente hipóxico, es decir, con el 15-16 % de oxígeno, aunque el beneficio de este tratamiento no se ha establecido de manera empírica en intoxicaciones humanas. Se ha sugerido la inhalación de óxido nítrico como método para mantener la oxigenación tisular a concentraciones bajas de oxígeno inspirado, pero su eficacia no ha sido demostrada. Cuando la lesión pulmonar está tan avanzada que no hay expectativas de recuperación, se puede administrar oxígeno para aliviar la falta de aire.

5. En casos de intoxicaciones graves, brinde atención en una unidad de cuidados intensivos para permitir el control adecuado de las funciones corporales y la realización por profesionales calificados de los procedimientos y controles invasivos necesarios.

6. Como es fundamental mantener la evacuación de orina[3], se administran líquidos por vía intravenosa: solución salina isotónica, solución de Ringer o glucosa en agua al 5 %. Esto es muy ventajoso en las primeras etapas de las intoxicaciones como medio para resolver la deshidratación, acelerar la excreción de los tóxicos, reducir las concentraciones de paraquat en el líquido tubular y corregir la acidosis metabólica. Sin embargo, se debe controlar cuidadosamente el equilibrio de líquidos para prevenir la sobrecarga de líquidos si se presenta insuficiencia renal. Controle la orina con regularidad en busca de las concentraciones de proteínas y células para advertir de una necrosis tubular inminente. Deben suspenderse las perfusiones por vía intravenosa si se produce insuficiencia renal, y se indica la hemodiálisis extracorpórea. La hemodiálisis no es eficaz para eliminar el paraquat o el diquat de la sangre y los tejidos.

7. Considere la hemoperfusión en lugar de carbón activado recubierto de celofán. El procedimiento se ha utilizado en muchas intoxicaciones por paraquat porque el adsorbente elimina eficazmente el paraquat de la sangre perfundida. Sin embargo, en revisiones recientes sobre la eficacia, no se ha logrado demostrar ninguna reducción en la letalidad como resultado de la hemoperfusión.[2, 3, 22] La razón aparente de esto es la muy pequeña proporción de carga corporal de paraquat transportada en la sangre circulante incluso cuando solo han transcurrido unas pocas horas después de la ingestión. En teoría, un paciente que puede recibir hemoperfusión dentro de las 10 horas posteriores a la ingestión de paraquat puede obtener algún beneficio marginal, pero esto no ha sido demostrado. Si se intenta la hemoperfusión, se deben controlar las concentraciones de calcio y plaquetas en sangre. El calcio y las plaquetas deben reponerse si se agotan durante el procedimiento.

8. Controle las convulsiones siguiendo el procedimiento del **Capítulo 3**.

PRECAUCIÓN: ***Esté preparado para brindar ventilación mecánica si disminuye la respiración, para intubar la tráquea si se produce un laringoespasmo y para contrarrestar las reacciones hipotensivas.***

9. Considere administrar ciclofosfamida y metilprednisolona. Muchos fármacos se han probado en animales o se han administrado en pacientes con intoxicación por dipiridilo sin pruebas claras de beneficio o daño: corticosteroides, superóxido dismutasa,

propranolol, ciclofosfamida, vitamina E, riboflavina, niacina, ácido ascórbico, clofibrato, desferrioxamina, acetilcisteína, hidrato de terpina y melatonina.[23] Sin embargo, en pruebas recientes sobre el uso de ciclofosfamida y metilprednisolona, se muestra que pueden ser eficaces para reducir la letalidad asociada con la intoxicación por paraquat de moderada a grave. En dos estudios clínicos, se descubrió una mortalidad reducida asociada con el tratamiento, mientras que, en otro estudio clínico, no se encontraron diferencias.[24] Las dosis utilizadas para ciclofosfamida y metilprednisolona fueron de 1 g por día durante 2 días y de 1 g por día durante 3 días, respectivamente, administradas después de la hemoperfusión. Cada fármaco se administró en forma de perfusión de 2 horas; se controlaron los recuentos de leucocitos, las concentraciones séricas de creatinina, la radiografía de tórax y las pruebas de función hepática.[24] En dos ensayos clínicos controlados, se confirmó el beneficio del tratamiento con ciclofosfamida y metilprednisolona con una reducción de la letalidad del 81-33 % en un estudio y del 86-31 % en otro.[24, 25] Los protocolos para la administración de los fármacos fueron semejantes, pero no idénticos.

10. Trate el dolor con sulfato de morfina. Generalmente, se utiliza sulfato de morfina para tratar el dolor asociado con erosiones mucosas profundas de la boca, faringe y esófago, así como el dolor abdominal por pancreatitis y enteritis.

Dosis de sulfato de morfina

- ***Adultos y niños mayores de 12 años: 10-15 mg por vía subcutánea cada 4 horas.***
- ***Niños menores de 12 años: 0,1-0,2 mg/kg de peso corporal cada 4 horas.***

Los enjuagues bucales, los líquidos fríos, los helados o los comprimidos anestésicos pueden aliviar el dolor en la boca y la garganta.

En caso de toxicidad pulmonar grave, la recuperación del paciente solo puede lograrse mediante un trasplante de pulmón. Sin embargo, el pulmón trasplantado es susceptible de sufrir daños posteriores debido a la redistribución del paraquat.[26]

Referencias

1. Giulivi C, Lavagno CC, Lucesoli F, Bermudez MJ, Boveris A. Lung damage in paraquat poisoning and hyperbaric oxygen exposure: superoxide-mediated inhibition of phospholipase A2. *Free Radic Biol Med.* Feb 1995;18(2):203-213.
2. Pond SM. Manifestations and management of paraquat poisoning. *Med J Aust.* Mar 5 1990;152(5):256-259.
3. Honore P, Hantson P, Fauville JP, Peeters A, Manieu P. Paraquat poisoning. "State of the art". *Acta Clin Belg.* 1994;49(5):220-228.
4. Nordquist RE, Nguyen H, Poyer JL, Carubelli R. The role of free radicals in paraquat-induced corneal lesions. *Free Radic Res.* Jul 1995;23(1):61-71.
5. Bismuth C, Garnier R, Dally S, Fournier PE, Scherrmann JM. Prognosis and treatment of paraquat poisoning: a review of 28 cases. *J Toxicol Clin Toxicol.* Jul 1982;19(5):461-474.
6. Harsanyi L, Nemeth A, Lang A. Paraquat (gramoxone) poisoning in south-west Hungary, 1977-1984. Toxicological and histopathological aspects of group intoxication cases. *Am J Forensic Med Pathol.* Jun 1987;8(2):131-134.

7. Lee CC, Lin JL, Liu L. Recovery of respiratory function in survivors with paraquat intoxication. *Annals of Emergency Medicine.* 1995;26(2):721-722.

8. Tungsanga K, Chusilp S, Israsena S, Sitprija V. Paraquat poisoning: evidence of systemic toxicity after dermal exposure. *Postgrad Med J.* May 1983;59(691):338-339.

9. Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol.* Jan 1987;6(1):41-47.

10. Jones GM, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of diquat poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(2):123-128.

11. Hughes JT. Brain damage due to paraquat poisoning: a fatal case with neuropathological examination of the brain. *Neurotoxicology.* Summer 1988;9(2):243-248.

12. McKeag D, Maini R, Taylor HR. The ocular surface toxicity of paraquat. *Br J Ophthalmol.* Mar 2002;86(3):350-351.

13. Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the Eye*. 4th ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher Ltd; 1993.

14. Olson KR. Paraquat and diquat. *Poisoning and drug overdose*. 2nd ed. Norwalk: Appelton and Lange; 1994:245-246.

15. Vanholder R, Colardyn F, De Reuck J, Praet M, Lameire N, Ringoir S. Diquat intoxication: report of two cases and review of the literature. *Am J Med.* Jun 1981;70(6):1267-1271.

16. Lam HF, Takezawa J, Gupta BN, van Stee EW. A comparison of the effects of paraquat and diquat on lung compliance, lung volumes and single breath diffusing capacity in the rat. *Toxicology.* 1980;18(2):111-123.

17. Sechi GP, Agnetti V, Piredda M, et al. Acute and persistent parkinsonism after use of diquat. *Neurology.* Jan 1992;42(1):261-263.

18. Koo JR, Yoon JW, Han SJ, et al. Rapid analysis of plasma paraquat using sodium dithionite as a predictor of outcome in acute paraquat poisoning. *Am J Med Sci.* Nov 2009;338(5):373-377.

19. Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet.* Aug 18 1979;2(8138):330-332.

20. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM.* Apr 2009;102(4):251-259.

21. Kim YT, Jou SS, Lee HS, et al. The area of ground glass opacities of the lungs as a predictive factor in acute paraquat intoxication. *J Korean Med Sci.* Aug 2009;24(4):636-640.

22. Feinfeld DA, Rosenberg JW, Winchester JF. Three controversial issues in extracorporeal toxin removal. *Semin Dial.* Sep-Oct 2006;19(5):358-362.

23. Suntres ZE. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology.* Oct 30 2002;180(1):65-77.

24. Lin JL, Wei MC, Liu YC. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax.* Jul 1996;51(7):661-663.

25. Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. *Arch Iran Med.* Jul 2008;11(4):387- 391.

26. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report. The Toronto Lung Transplant group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* May 1985;89(5):734-742.

Herbicidas de fosfonato

PRODUCTOS COMERCIALES

fosamina de amonio

glifosato (marcas como Round-Up y Glyfonox)

ASPECTOS DESTACADOS

Herbicidas más utilizados en Estados Unidos

Muchas intoxicaciones informadas

Toxicidad real probable por el surfactante

Lea la etiqueta para conocer los posibles ingredientes adicionales.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Predominan los síntomas digestivos.

Los sistemas cardiovascular, respiratorio y renal pueden verse afectados.

Se pueden medir en plasma.

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva.

Controle las convulsiones.

Considere la hemodiálisis en casos de insuficiencia renal.

No se conoce ningún antídoto.

CAPÍTULO 13

Otros herbicidas

Actualmente, hay muchos herbicidas disponibles para uso en agricultura y para el control de malezas en céspedes y jardines. En este capítulo, se abordan los herbicidas distintos de los compuestos clorofenoxi, nitrofenoles y clorofenoles, arsenicales y dipiridilos, que son temas de otros capítulos. Muchos herbicidas modernos matan las malezas de forma selectiva al alterar los procesos metabólicos que son exclusivos de la vida vegetal. Por esta razón, la toxicidad sistémica en los mamíferos es generalmente baja. Sin embargo, algunos presentan un riesgo importante de intoxicación si no se manipulan adecuadamente y pueden provocar irritación de los ojos, la piel y las mucosas.

Los herbicidas mencionados en este capítulo deben manipularse y aplicarse únicamente con el uso del equipo de protección personal adecuado, y se debe prestar especial atención a las medidas higiénicas que minimizan el contacto personal. Muchas formulaciones contienen adyuvantes (estabilizadores, penetrantes, surfactantes) que pueden tener efectos irritantes y tóxicos significativos además del herbicida primario. Varios productos premezclados pueden ser formulaciones combinadas con principios activos adicionales que son más tóxicos que el herbicida principal. Por lo tanto, es importante leer la etiqueta para identificar cada principio activo y sus toxicidades asociadas. No se deben ignorar las buenas prácticas de higiene porque solo el pesticida primario tiene una LD_{50} elevada en animales de laboratorio.

Los profesionales de la salud deben tener una comprensión general del metabolismo y los efectos sobre la salud de estos compuestos después de la exposición humana. Este conocimiento es necesario para evaluar adecuadamente las exposiciones agudas y crónicas. Generalmente, los herbicidas solubles en agua no se retienen en los tejidos corporales durante largos períodos, como lo hacían los insecticidas organoclorados lipófilos utilizados anteriormente, como el DDT. La mayoría de los herbicidas solubles en agua se excretan principalmente por la orina en un plazo de 1-4 días.

Este capítulo tiene un formato ligeramente diferente de los demás capítulos de este libro. El glifosato se analiza por separado, ya que es un herbicida ampliamente utilizado. Ha sido ampliamente estudiado y es objeto de numerosas publicaciones en la literatura médica. Los herbicidas restantes del capítulo se resumen en una tabla. Una incorporación importante en la tabla es el propanilo, un herbicida anilida. Anteriormente, se describió que el propanilo tenía baja toxicidad; sin embargo, se han documentado datos de Sri Lanka que indican una toxicidad aguda significativa con el desarrollo de metahemoglobinemia, incluidas varias muertes.[1, 2]

La LD_{50} oral aguda en ratas se proporciona como un índice aproximado de toxicidad letal potencial (si varias fuentes informan varios valores, aquí se registra el más bajo). La información sobre efectos adversos proporcionada se obtiene de muchas fuentes, incluidas decisiones de elegibilidad para un nuevo registro (RED), etiquetas de productos, libros de texto e informes publicados. La lista no es exhaustiva porque no contiene todos los productos herbicidas ni los efectos.

HERBICIDAS DE FOSFONATO

El glifosato es el herbicida más utilizado en Estados Unidos; se utiliza para controlar las malezas en numerosos cultivos agrícolas y también está registrado para uso doméstico.[3] La llegada de plantas productoras de semillas genéticamente modificadas resistentes al glifosato permite la siembra de cultivos como el maíz que pueden tolerar la aplicación generalizada de glifosato. El Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones (NPDS) utiliza 63 categorías genéricas para clasificar los pesticidas. En 2010, entre las exposiciones humanas a pesticidas informadas, el glifosato ocupó el octavo puesto.[4]

Aunque Round-Up es la marca de glifosato más conocida, tenga en cuenta que algunos productos con la misma marca pueden incluir principios activos adicionales. Lea siempre las etiquetas con atención.

Toxicología

El **glifosato** se comercializa en Estados Unidos como **sal isopropilamina**. El glifosato y los compuestos relacionados tienen un mecanismo de acción específico que inhibe la enzima encargada de sintetizar fenilalanina, tirosina y triptófano, que es un sistema enzimático que no está presente en los humanos.[5, 6] Dado el mecanismo de acción específico de la planta, teóricamente existe un riesgo bajo de toxicidad humana aguda. De hecho, el glifosato tiene una baja toxicidad aguda en los mamíferos, con una LD_{50} en ratas de alrededor de 4300 mg/kg. A pesar de esto, ha habido una serie de informes en la literatura médica sobre intoxicaciones agudas relacionadas con el glifosato. La mayoría de los síntomas, si no todos, pueden estar relacionados con el surfactante orgánico con el que se combina el glifosato. La mayoría de los casos sintomáticos de moderados a graves se han asociado con la ingestión intencional (con fines suicidas).[3, 7, 8]

Otra formulación de glifosato es el **glifosato-trimesio**, que no se comercializa en Estados Unidos. Se informaron dos muertes asociadas con la exposición al glifosato-trimesio.[9]

Signos y síntomas de intoxicación

Predominan los síntomas digestivos, que incluyen dolor de boca y garganta, náuseas, vómitos, diarrea, y malestar abdominal, y suelen desaparecer por sí solos. Se pueden observar signos y síntomas más graves en casos de exposición oral intencional. Los sistemas cardiovascular, respiratorio y renal pueden verse afectados; y los signos y síntomas incluyen taquipnea, disritmias, hipotensión, edema pulmonar no cardiogénico, choque hipovolémico, oliguria e insuficiencia respiratoria. También pueden producirse convulsiones y disminución del nivel de conciencia. La muerte a menudo fue causada por hipotensión grave e insuficiencia respiratoria.[3, 8] La hipercalcemia puede aparecer como una complicación de la insuficiencia renal.[3, 7]

En un estudio clínico, se evaluó a los pacientes de forma prospectiva después de un informe de ingestión de glifosato. De los 601 casos, la mayoría o eran asintomáticos (27 %) o presentaban síntomas leves (64 %). Aproximadamente el 5,5 % presentó una intoxicación de moderada a grave, y el 3,2 % de los pacientes murió.[8] En otra serie de pacientes con intoxicación aguda, el 42 % tuvo complicaciones médicas de algún tipo: la acidosis metabólica (37 %) y la insuficiencia respiratoria (28 %) fueron las más frecuentes. Una complicación tardía en el 12 % de los pacientes fue la pancreatitis.[3]

Confirmación de la intoxicación

El glifosato se puede medir en el plasma; en casos mortales, se miden concentraciones superiores a 734 µg/ml.[8]

Tratamiento de la toxicosis por glifosato

1. Proporcione tratamiento de apoyo, ya que no se conoce ningún antídoto.

2. Descontamine la piel con agua y jabón como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, está indicado el tratamiento médico especializado en un centro de salud.

3. Si se ingiere, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**.
4. Controle las convulsiones con benzodiazepinas. Consulte el **Capítulo 3** para conocer los medicamentos y los esquemas posológicos específicos.
5. En casos de intoxicación grave que provoque insuficiencia renal aguda, considere la hemodiálisis para corregir la acidosis y la hipercalcemia.[7]

Efectos potenciales de otros herbicidas

Los efectos potenciales de una variedad de otros herbicidas se resumen en la siguiente tabla de varias páginas.

EFECTOS POTENCIALES DE OTROS HERBICIDAS

Clase química	Nombre genérico	Ejemplos de nombres patentados	LD_{50} oral aguda (mg/kg)	Efectos adversos confirmados o posibles
Acetamidas	metolacloro	Dual, Pennant	2780	Irrita los ojos y la piel. Se ha informado metahemoglobinemia tras la ingestión de un herbicida mezclado con el derivado de urea metobromurón; sin embargo, es probable que este último fuera la causa de la metahemoglobinemia.
Anilidas	alaclor	Lasso, Alanox	1800	Irritante leve, vómitos. Ocasionalmente, hipotensión y depresión del SNC.[10]
	propacloro	Ramrod, Bexton, Prolex	710	Irritante y sensibilizante dérmico.
	propanilo	DPA, Chem Rice, Propanex, Riselect, Stam, Stampede	>2500	A pesar de la LD_{50} relativamente elevada en ratas, este compuesto ha causado metahemoglobinemia significativa, reducción de la conciencia y depresión respiratoria.[1, 2]
Benzamida	pronamida	Kerb, Rapier	8350	Moderadamente irritante para los ojos.

Continúa en la página siguiente.

EFECTOS POTENCIALES DE OTROS HERBICIDAS, continuación				
Clase química	**Nombre genérico**	**Ejemplos de nombres patentados**	**LD_{50} oral aguda (mg/kg)**	**Efectos adversos confirmados o posibles**
Derivados del ácido benzoico y anísico	ácido triclorobenzoico	TCBA, Tribac, 2,3,6-TBA	1500	Moderadamente irritante para la piel y las vías respiratorias.
	dicamba	Banvel	2700	
Benzonitrilos	diclobenilo	Casoron, Dyclomec, Barrier	>4460	Efectos tóxicos e irritantes mínimos.
Dióxido de benzotiadiazinona	bentazón	Basagran	>1000	Generalmente, irrita los ojos, el tubo digestivo y las vías respiratorias. Se han informado algunos casos de insuficiencia renal aguda y de insuficiencia respiratoria por la ingestión de grandes cantidades.[11, 12]
Carbamatos y tiocarbamatos (herbicida)	asulam	Asulox	>5000	Algunos son irritantes para los ojos, la piel y las vías respiratorias, particularmente en forma concentrada. Algunos pueden ser inhibidores débiles de la colinesterasa.
	terbucarb	Azac, Azar	>34 000	
	butilato	Sutan	3500	
	cicloato	Ro-Neet	2000	
	pebulato	Tillam, PEBC	921	
	EPTC	Eptam, Eradicane	1630	
	dialato	Di-allate	395	
	trialato	Far-go	1675	
	tiobencarb	Bolero, Saturn	1300	
Cloropiridinilo	triclopir	Garlon, Turflon	630	Irritante para la piel y los ojos.

Continúa en la página siguiente.

EFECTOS POTENCIALES DE OTROS HERBICIDAS, continuación				
Clase química	**Nombre genérico**	**Ejemplos de nombres patentados**	**LD_{50} oral aguda (mg/kg)**	**Efectos adversos confirmados o posibles**
Derivado de la ciclohexanona	setoxidim	Poast	3125	Irritante para la piel y los ojos.
Derivado del dinitroaminobenceno	butralina pendimetalina orizalina	Amex, Tamex Prowl, Stomp, Accotab, Herbodox, Go-Go-San, Wax Up Surflan, Dirimal	12 600 >5000 2250 >10 000	Pueden ser moderadamente irritantes, particularmente para el tubo digestivo después de la ingestión.[13] Estos herbicidas no desacoplan la fosforilación oxidativa ni generan metahemoglobina.
Compuestos de fluorodinitrotoluidina	benfluralina etalfluralina flucloralina trifluralina	Benefin, Balan, Balfin, Quilan Sonalan Basalin Treflan	>10 000 >10 000 1550 >10 000	Pueden ser levemente irritantes. Estos herbicidas no desacoplan la fosforilación oxidativa ni generan metahemoglobina.
Derivado de isopropilamina del ácido nicotínico	imazapir	Arsenal	>5000	Irrita los ojos y la piel. Con la ingestión de grandes cantidades (>100 ml), se produce alteración de la conciencia, dificultad respiratoria y vómitos intensos.[14] No contiene arsénico.
Oxadiazolinona	oxadiazón	Ronstar	>3500	Mínimos efectos tóxicos e irritantes.
Compuestos de ácido picolínico	picloram	Tordon, Pinene	8200	Irrita la piel, los ojos y las vías respiratorias. Baja toxicidad sistémica.

Continúa en la página siguiente.

EFECTOS POTENCIALES DE OTROS HERBICIDAS, continuación				
Clase química	**Nombre genérico**	**Ejemplos de nombres patentados**	**LD_{50} oral aguda (mg/kg)**	**Efectos adversos confirmados o posibles**
Triazinas	ametrina	Ametrex, Evik, Gesapax	1750	La toxicidad sistémica es poco probable, a menos que se hayan ingerido grandes cantidades. Hay un informe en la literatura sobre acidosis metabólica después de la ingestión masiva de prometrina.[15] Algunas triazinas son moderadamente irritantes para los ojos, la piel y las vías respiratorias.
	atrazina	Aatrex, Atranex, Crisazina	1780	
	desmetrina	Semeron	1390	
	metribuzina	Sencor, Lexone, Sencoral, Sencorex	1100	
	prometrina	Caparol, Gesagard, Prometrex	5235	
	propazina	Milo-Pro, Primatol, Prozinex	>7000	
	simazina	Gesatop, Princep, Caliber 90	>5000	
	terbutilazina	Gardoprim, Primatol M	2000	
	terbutrina	Ternit, Prebane, Terbutrex	2500	
	prometón	Gesafram 50, Pramitol 25E	2980	Algunas formulaciones de prometón son altamente irritantes para los ojos, la piel y las vías respiratorias.
Triazoles	amitrol, aminotriazol	Amerol, Azolan, Azole, Weedazol	>10 000	Toxicidad sistémica mínima. Leve efecto irritante.
Uracilos	bromacilo	Hyvar	5200	Irritante para la piel, los ojos y las vías respiratorias.
	lenacilo	Venzar	>11 000	Moderadamente irritante.
	terbacilo	Sinbar	>5000	

Continúa en la página siguiente.

EFECTOS POTENCIALES DE OTROS HERBICIDAS, continuación				
Clase química	**Nombre genérico**	**Ejemplos de nombres patentados**	**LD_{50} oral aguda (mg/kg)**	**Efectos adversos confirmados o posibles**
Derivados de la urea	clorimuron etil	Classic	>4000	La toxicidad sistémica es poco probable, a menos que se hayan ingerido grandes cantidades. El clorimuron etil se ha asociado con el asma.[16] Muchas ureas sustituidas son irritantes para los ojos, la piel y las membranas mucosas.
	clorotolurón	Dicuran, Tolurex	>10 000	
	diurón	Cekiuron, Crisuron, Dailon, Direx, Diurex, Diuron, Karmex, Unidron, Vonduron	>5000	
	tebutiurón	Spike, Tebusan	644	
	fluometurón	Cotoran, Cottonex	8900	
	isoproturón	Alon, Arelon, IP50, Tolkan	1826	
	linurón	Afalon, Linex, Linorox, Linurex, Lorox, Sarclex	1500	
	Metabenztia zurón	Tribunil	5000	
	metobromurón	Pattonex	2000	El metobromurón se ha asociado con la metahemoglobinemia.[17]
	metoxurón	Deftor, Dosaflo, Purivel, Sulerex	3200	
	monolinurón	Aresin	2100	
	monurón	Monuron	3600	
	neburón	Granurex, Neburex	>11 000	
	sidurón	Tupersan	>7500	
	Sulfometurón metil	Oust	>5000	

Confirmación de la intoxicación

Aunque existen métodos analíticos para los residuos de muchos de los herbicidas mencionados en este capítulo, y para algunos de los metabolitos de los mamíferos generados a partir de ellos, estos procedimientos generalmente no están disponibles para confirmar la absorción humana de las sustancias químicas. Se debe saber si hubo una exposición previa a partir de un informe reciente de antecedentes de exposición ocupacional o de ingestión accidental o deliberada.

Tratamiento de la toxicosis por otros herbicidas

1. Descontamine la piel rápidamente lavándola con agua y jabón. Trate la contaminación de los ojos de inmediato enjuagándolos prolongadamente con abundante agua limpia. Si la irritación dérmica u ocular persiste, se debe obtener atención médica sin demora.

2. Es probable que la ingestión de estos herbicidas esté seguida de vómitos y diarrea debido a las propiedades irritantes de la mayoría de los tóxicos. El tratamiento depende de lo siguiente: (a) la mejor estimación de la cantidad originalmente ingerida, (b) el tiempo transcurrido desde la ingestión y (c) el cuadro clínico del paciente.

   Si se han ingerido grandes cantidades de herbicida y se atiende al paciente dentro de 1 hora de la ingestión, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. La descontaminación digestiva puede ser eficaz para limitar los efectos irritantes y reducir la absorción de la mayoría de estos herbicidas o de todos.

3. Si se ha producido deshidratación grave y agotamiento de electrolitos como resultado de vómitos y diarrea, controle los electrolitos en sangre y el equilibrio de líquidos, y administre perfusiones por vía intravenosa de glucosa, solución salina normal, solución de Ringer o lactato de Ringer para restaurar el volumen de líquido extracelular y los electrolitos. Posteriormente, administre nutrientes por vía oral tan pronto como se puedan retener líquidos.

4. Utilice medidas de apoyo para controlar la exposición excesiva a estos herbicidas. Con la excepción del tratamiento de la metahemoglobinemia asociada con algunos de estos herbicidas, no existen antídotos específicos para la intoxicación por la mayoría de estos compuestos. Especialmente en el caso de ingestiones con fines de suicidio, siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se hayan ingerido múltiples sustancias tóxicas, especialmente si el estado del paciente empeora a pesar de buenos cuidados de apoyo.

5. El tratamiento con antídoto para la metahemoglobinemia es el azul de metileno.

Dosis de azul de metileno

- ***1-2 mg/kg de azul de metileno al 1 %, por vía intravenosa lenta, en pacientes sintomáticos. Es posible que se requieran dosis adicionales.***

Otros herbicidas

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Descontaminación digestiva si se ingiere dentro de 1 hora

Administre líquidos y electrolitos por vía intravenosa, según corresponda.

Considere la ingestión de múltiples sustancias.

Azul de metileno para la metahemoglobinemia

Referencias

1. Eddleston M, Rajapakshe M, Roberts D, et al. Severe propanil [N-(3,4-dichlorophenyl) propanamide] pesticide self-poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(7):847-854.
2. Roberts DM, Heilmair R, Buckley NA, et al. Clinical outcomes and kinetics of propanil following acute self-poisoning: a prospective case series. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:3.
3. Moon JM, Chun BJ. Predicting acute complicated glyphosate intoxication in the emergency department. *Clin Toxicol (Phila).* Aug2010;48(7):718-724.
4. Bronstein AC, et al. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2011;49:910-941.
5. Steinriicken HC, Amrhem N. The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enol-pyruvylshikimic acid-3-phosphate synthase. *Biochem Biophy Res Comrnun.* 30 Jun 1980;94:1207-12.
6. Bradberry SM, Proudfoot AJ, Vale JA. Glyphosate poisoning. *ToxicolRev.* 2004;23(3):159-167.
7. Moon JM, Min YI, Chun BJ. Can early hemodialysis affect the outcome of the ingestion of glyphosate herbicide? *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(3):329-332.
8. Roberts DM, Buckley NA, Mohamed F, et al. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* Feb 2010;48(2):129-136.
9. Sorensen FW, Gregersen M. Rapid lethal intoxication caused by the herbicide glyphosate-trimesium (Touchdown). *Hum Exp Toxicol.* Dec 1999;18(12):735-737.
10. Lo YC, Yang CC, Deng JF. Acute alachlor and butachlor herbicide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* Sep 2008;46(8):716-721.
11. Turcant A, Harry P, Cailleux A, et al. Fatal acute poisoning by bentazon. *J Anal Toxicol.* Mar2003;27(2):113-117.
12. Wu IW, Wu MS, Lin JL. Acute renal failure induced by bentazone: 2 case reports and a comprehensive review. *J Nephrol.* Mar-Apr 2008;21(2):256-260.
13. Chuang CC, Wang ST, Yang CC, Deng JF. Clinical experience with pendimethalin (STOMP) poisoning in Taiwan. *Vet Hum Toxicol.* Jun 1998;40(3):149-150.
14. Lee HL, Chen KW, Wu MH. Acute poisoning with a herbicide containing imazapyr (Arsenal): a report of six cases. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37(l):83-89.
15. Brvar M, Okrajsek R, Kosmina P, et al. Metabolic acidosis in prometryn (triazine herbicide) self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* Mar2008;46(3):270-273.
16. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Lynch CF, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides associated with wheeze among commercial pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* Jun 15 2006;163(12):l 129-1137.
17. Turcant A, Cailleux A, Le Bouil A, Allain P, Harry P, Renault A. Acute metobromuron poisoning with severe associated methemoglobinemia. Identification of four metabolites in plasma and urine by LC-DAD, LC-ESI-MS, and LC-ESI-MS-MS. *J Anal Toxicol.* Apr 2000;24(3):157-164.

Sección IV

OTROS PESTICIDAS

Repelentes de insectos • 128
Pesticidas arsenicales • 135
Fungicidas • 143
Fumigantes • 161
Rodenticidas • 173
Pesticidas, sinergistas, disolventes y adyuvantes varios • 188
Desinfectantes • 200

N,N-dietil-3-metilbenzamida (DEET)

ASPECTOS DESTACADOS

Pocos casos de toxicidad cuando se usa correctamente

Absorción cutánea y digestiva

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de la piel, dermatitis de contacto, urticaria

Raros: dolor de cabeza, inquietud, irritabilidad, ataxia, pérdida del conocimiento, hipotensión, convulsiones

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Considere esteroides tópicos y antihistamínicos orales para reacciones cutáneas graves.

Considere la descontaminación digestiva después de una ingestión sustancial.

Controle las convulsiones con anticonvulsivos.

CONTRAINDICADO

Emesis inducida

CAPÍTULO 14

Repelentes de insectos

Los repelentes de insectos son por naturaleza diferentes de todos los demás pesticidas porque son la única clase de productos químicos que se aplican intencionalmente a los humanos. Las excepciones a esta regla son varios insecticidas (permetrina, lindano y malatión) que pueden aplicarse intencionalmente a la piel o el cabello humanos para tratar la sarna y los piojos. Los repelentes no son insecticidas, más bien ocultan la piel humana para que no la detecten insectos y artrópodos (mosquitos, jejenes, garrapatas).

Cientos de repelentes de insectos se comercializan en Estados Unidos. Los principales repelentes de insectos sintéticos utilizados en Estados Unidos son la N,N-dietil-3-metilbenzamida (también conocida anteriormente como "N,N-dietil-m-toluamida", "DEET") y KBR 3023 (picaridina). La DEET fue desarrollada por el Ejército en la época de la Segunda Guerra Mundial y, durante mucho tiempo, se ha considerado el estándar de los repelentes de insectos. La picaridina se desarrolló a finales de la década de 1990 y, antes de comercializarse en Estados Unidos a mediados de la década de 2000, estaba disponible en Europa y en Australia. Varios productos naturales se han utilizado como repelentes de insectos, y la EPA los incluye como pesticidas de riesgo mínimo, lo que los exime de la regulación federal. Estos incluyen aceite de citronela, aceite de cedro, aceite de limoncillo y otros que están disponibles en el mercado minorista.[1] Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan el aceite de eucalipto limón, su análogo sintético PMD, picaridina e IR3535 como alternativas a la DEET para controlar los mosquitos portadores del virus del Nilo Occidental.[2] La picaridina tiene una duración de acción comparable a algunas formulaciones con el 20-30 % de DEET y otros repelentes.[3] No ha sido aprobada para las garrapatas.

N,N-DIETIL-3-METILBENZAMIDA (DEET)

Este producto químico es un repelente de insectos líquido muy utilizado, adecuado para su aplicación sobre la piel o las telas. Viene en una amplia gama de concentraciones desde el 5 % (Off! Skintastic for Kids) hasta el 100 % (Muskol). A pesar del uso generalizado del producto, hay relativamente pocos casos de toxicidad informados en la literatura.[4] El uso inadecuado, la ingestión y el uso de concentraciones elevadas en niños son factores de riesgo para la toxicidad grave raramente observada.[5]

Toxicología

La toxicocinética ha sido estudiada en modelos de animales y en humanos. Aproximadamente entre el 19-48 % de la **DEET** penetra la epidermis en unas 6 horas en los conejillos de indias. La DEET se puede detectar en la sangre y en otros tejidos de ratones dentro de las 2 horas posteriores a la aplicación, y la excreción en forma de metabolitos inactivos es el principal modo de eliminación.[6,7] En humanos, la absorción, distribución, metabolismo y excreción son semejantes.[8] La DEET se absorbe eficazmente a través de la piel y del tubo digestivo. Se han informado concentraciones en sangre de aproximadamente 3 mg/l varias horas después de la aplicación dérmica de la forma indicada.[9] La DEET se absorbe rápidamente, alcanza su punto máximo alrededor de las 6 horas, y en 24 horas, sus metabolitos se excretan por completo.[8] La permeabilidad de la piel a la DEET se ve reforzada por un sustrato de etanol, que es la forma en que se preparan la mayoría de las formulaciones.[10] La permeabilidad de la piel humana a la DEET se reduce si se utiliza un disolvente de polietilenglicol.[11, 12]

Durante muchos años, la DEET ha sido eficaz y, en general, bien tolerada como repelente de insectos aplicado sobre la piel humana, aunque la aplicación repetida ha provocado hormigueo, irritación leve y, a veces, descamación. Cabe señalar que, en la etiqueta, se recomienda "evitar una aplicación excesiva" y que el producto debe lavarse al regresar al interior. La sustancia química tiende a dejar un residuo aceitoso en la piel y puede disolver plástico u otros materiales sintéticos como ropa, relojes de pulsera y otros objetos.

Signos y síntomas de intoxicación

La mayoría de los informes de eventos adversos después de la exposición a la DEET son hallazgos relacionados con la piel. Estos incluyen irritación leve de la piel, dermatitis de contacto, exacerbación de enfermedades cutáneas preexistentes y urticaria generalizada.[13, 14] La DEET es muy irritante para los ojos, pero no es corrosiva.

Se han producido efectos cutáneos adversos graves en condiciones tropicales, cuando se aplica en áreas de la piel que se obstruyen durante el sueño (principalmente las fosas antecubital y poplítea). En estas condiciones, la piel se torna roja y sensible, después presenta ampollas y erosiones, dejando áreas lastimadas y dolorosas que exudan y que se curan con lentitud. En ocasiones, algunas de estas reacciones graves produjeron cicatrices también graves.[15]

En raras ocasiones se han informado reacciones encefalopáticas tóxicas después de la ingestión o de la aplicación dérmica. Las manifestaciones de encefalopatía tóxica han sido dolor de cabeza, inquietud, irritabilidad, ataxia, pérdida rápida del conocimiento, hipotensión y convulsiones. Algunos casos han provocado parálisis flácida y arreflexia. Después de la exposición a grandes dosis, se han presentado muertes.[4, 5, 16] Los niveles plasmáticos de DEET encontrados en intoxicaciones sistémicas mortales oscilan entre 168 y 240 mg/l.[5] Existe el informe de un caso bien documentado de reacción anafiláctica a la DEET.[17] Un caso mortal de encefalopatía en un niño heterocigoto por deficiencia de ornitina carbamoiltransferasa fue similar al síndrome de Reye, pero la apariencia *post mortem* del hígado no era característica del síndrome.[18]

Si bien los informes de toxicidad más graves se relacionan con múltiples aplicaciones dérmicas de diversas concentraciones, incluso de solo el 10 %,[16, 19, 20, 21] también se han informado convulsiones después de una exposición dérmica menos frecuente.[22, 23] Encontrará un resumen de los 22 casos informados en la literatura médica en *Pediatric Annals*.[24] La dificultad de estos informes de casos es que no siempre se pueden determinar los detalles de la exposición. Los casos más graves de toxicidad sistémica a menudo se han producido después de la ingestión.[4] No parece existir ningún patrón dosis-respuesta entre el pequeño número de informes de toxicidad humana.

El Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones, anteriormente conocido como "Sistema de Vigilancia de Exposiciones Tóxicas", es utilizado por la Asociación Estadounidense de Centros de Control de Intoxicaciones (AAPCC) y permite una revisión retrospectiva de los informes enviados a los centros de control de intoxicaciones. Cada año, en el informe anual de los centros de control de intoxicaciones (PCC), los informes de eventos adversos provocados por repelentes de insectos llegan a cientos, pero la mayoría se enumeran como efectos de leves a moderados, y no se brindan detalles sobre la naturaleza de los síntomas. Generalmente, los datos se basan en informes enviados a los PCC, a veces con o sin información de seguimiento, por lo que los datos están limitados por lo que se informa y recopila. Se pueden encontrar más detalles en una revisión publicada en 2002, basada en informes de control de intoxicaciones de 1993-1997. De 20 764 exposiciones notificadas a los PCC, se presentó información sobre los resultados de 11 600. De ellas, 11 159 (96,2 %) se consideraron leves, y 437 (3,8 %) se clasificaron como moderadas (409), graves (26) o mortales (2). Las 2 muertes ocurrieron en adultos, ambas después de la exposición a una concentración superior al 50 % de DEET. De los 26 casos con efectos importantes, la mitad eran adultos, y la otra mitad tenían entre 0-19 años. Dos pacientes estuvieron expuestos a menos del 11 % de DEET, uno de los cuales tuvo efectos neurológicos y el otro fue ingresado en cuidados intensivos, aunque no se informaron síntomas. Trece de los 26 casos no tenían concentraciones de DEET disponibles, y 7 no tenían datos de síntomas disponibles.

De aquellos con datos sobre síntomas disponibles (17), 11 informaron síntomas neurológicos.[25]

Se debe tener discreción al recomendar DEET a personas que tienen acné, psoriasis, predisposición atópica u otra afección cutánea crónica. Según la etiqueta, no se debe aplicar sobre cortes, heridas o piel irritada. Además, no debe aplicarse en ninguna zona que tenga la posibilidad de estar en contacto con otra área de la piel por un período significativo (fosas antecubitales y poplíteas, zonas inguinales).[15]

Se debe tener mucha precaución al usar DEET en niños. Se ha asociado una amplia variación en las concentraciones aplicadas con los casos notificados de convulsiones pediátricas o efectos importantes. Se debe tener cuidado de equilibrar los riesgos de la prevención de enfermedades transmitidas por artrópodos, los posibles efectos adversos y la cantidad de tiempo que el niño puede estar expuesto. Los informes de eventos adversos sugieren que las aplicaciones múltiples pueden desempeñar un papel en la toxicidad y refuerzan la necesidad de respetar la etiqueta del producto al volver a aplicarlo. Específicamente, la etiqueta dice "Evite la aplicación excesiva. La reaplicación y saturación frecuentes son innecesarias". El producto también debe quitarse después de regresar a un lugar cerrado. Para evitar múltiples aplicaciones, utilice la concentración que mejor se ajuste a la duración de la posible exposición. Si el niño va a estar afuera durante 1-2 horas, es probable que un producto que contenga el 10 % de DEET sea efectivo. Si el tiempo de exposición es más largo, un producto con 5-7 horas de tiempo de protección (como el 25-30 % DEET) puede ser más apropiado.[3] La aplicación debe limitarse a las zonas expuestas de la piel, utilizando la menor cantidad de repelente posible. Si se produce dolor de cabeza o cualquier cambio emocional o de comportamiento, se debe suspender el uso de DEET inmediatamente. La Academia Estadounidense de Pediatría no recomienda el uso de productos que contengan DEET en bebés menores de 2 meses.

Confirmación de la intoxicación

Existen métodos para medir la DEET en plasma y tejidos, y los metabolitos de DEET en orina, pero no están ampliamente disponibles. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han desarrollado un método para medir la DEET (no el metabolito) en la orina. En la muestra representativa a nivel nacional de residentes de Estados Unidos realizada por los CDC durante los años 2001 y 2002, se detectó DEET en aproximadamente el 10 % de la población de Estados Unidos, con una media geométrica del percentil 90 de 0,100 µg/l y una media geométrica del percentil 95 de 0,170 µg/l.[26] Debido a que el compuesto original se excreta dentro de las 24 horas posteriores a la exposición, esto probablemente refleja a los individuos con exposición reciente.

Tratamiento de la toxicosis por DEET

1. Descontamine la piel con agua y jabón como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. La contaminación ocular debe eliminarse mediante un lavado prolongado del ojo con abundante agua limpia o solución salina. Si la irritación persiste, se debe obtener tratamiento médico especializado. Se han utilizado esteroides tópicos y antihistamínicos orales para las reacciones cutáneas graves que son consecuencias ocasionales de la aplicación de DEET.[15]

2. Si se ingirió una cantidad sustancial de DEET dentro de 1 hora después del tratamiento, deberá considerarse la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**. La emesis inducida suele considerarse contraindicada en estas intoxicaciones debido a la rápida aparición de las convulsiones.

3. Proporcione tratamiento de apoyo, controlando las convulsiones con anticonvulsivos como se describe en el **Capítulo 3**. Las personas que sobreviven a la intoxicación por ingestión de DEET generalmente se recuperan en 36 horas o menos.[4, 5]

PICARIDINA

La picaridina, también conocida como "KBR 3023", es un repelente de insectos sintético relativamente nuevo. Comercializada en Europa en la década de 1990, se introdujo en el mercado estadounidense en 2005. Se demostró que tiene un tiempo de protección relativamente similar al de la DEET cuando se la evaluó en concentraciones similares. Tiende a ser menos aceitosa, mejor tolerada y menos fuerte que la DEET, y a diferencia de esta, no daña los plásticos ni las telas sintéticas.[27]

Toxicología

Se desconoce el mecanismo de acción de la **picaridina**.[28] Los estudios en animales no han demostrado toxicidad dérmica, reproductiva o de órganos específicos.[29] La duración de la protección contra las picaduras de mosquitos depende de la concentración. Los estudios en animales no revelaron toxicidad aguda en dosis de hasta 200 mg/kg de peso corporal.[30] Asimismo, los estudios en animales no demostraron ninguna anomalía teratológica, neoplásica o del desarrollo.[30, 31] La mayoría de los productos disponibles comercialmente contienen 7,5; 10 y 15 % de picaridina; el producto de menor concentración dura aproximadamente 2 horas, y los productos con 15 % de picaridina duran aproximadamente de 4-6 horas. Al parecer, la protección es similar a la de la DEET, y este agente es mejor tolerado.[27, 32, 33, 34, 35]

Signos y síntomas de intoxicación

Se ha informado dermatitis alérgica de contacto en un humano después de una aplicación rutinaria que produjo eritema y prurito. No está claro si el disolvente glucosadioleato de metilo tuvo un efecto causal o aditivo.[36] Además de la irritación de la piel, no hay informes adicionales de efectos tóxicos en el humano.

Tratamiento de la toxicosis por picaridina

1. Trate la irritación de la piel con antihistamínicos orales y esteroides tópicos.
2. Para la exposición de los ojos, irríguelos con abundante agua o solución salina normal. Si la persona está usando lentes de contacto, se deben quitar.
3. De lo contrario, proporcione tratamiento de apoyo.

ACEITES ESENCIALES

Existe una gran cantidad de productos naturales o a base de aceites esenciales que se utilizan como repelentes de insectos. Se cree que la actividad repelente se deriva del alcanfor en algunos de los productos, pero se desconoce otra actividad. Existe una marcada variabilidad de los ingredientes de los aceites en varios repelentes y su eficacia, dado que algunos resultados afirman que un aceite esencial es tan efectivo o casi tan efectivo como la DEET[37, 38, 39], mientras que otros resultados no respaldan estos hallazgos de eficacia.[3, 40] De los aceites, el aceite de eucalipto limón es el único recomendado por los CDC como una alternativa eficaz a la DEET.[41] La EPA considera que varios aceites esenciales son pesticidas de riesgo mínimo, y no están sujetos a requisitos de registro federal.

Toxicología

El **aceite de eucalipto limón** es incoloro o de color amarillo pálido, y tiene un olor aromático y un sabor picante.

Picaridina

ASPECTOS DESTACADOS

Tiempo de protección similar al de la DEET con menos efectos indeseables

Mecanismo de acción desconocido

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de la piel

TRATAMIENTO

Antihistamínico oral, esteroide tópico

Irrigue los ojos ante la exposición.

Aceites esenciales

PRODUCTOS COMERCIALES

aceite de cedro

aceite de hierba limón

aceite de citronela

aceite de eucalipto limón

ASPECTOS DESTACADOS

Variabilidad de ingredientes y eficacia

Impactos en el SNC por ingestión

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Mayoría de las toxicidades por ingestión

Vómitos, letargo, coma, convulsiones

Posible irritación dérmica

TRATAMIENTO

Apoyo

Considere la descontaminación digestiva.

Contiene principalmente 1,8 cineol, junto con una pequeña cantidad de otros compuestos, incluido el ácido cianhídrico, que se cree que es la fuente de su toxicidad. Se sabe que la ingestión de aceite de eucalipto causa una toxicidad neurológica significativa, y se ha informado la muerte de un adulto después de la ingestión de tan solo 3,5 ml.[42, 43, 44, 45]

Signos y síntomas de intoxicación

La mayoría de los informes de toxicidad del aceite de eucalipto surgen de la ingestión.[43, 44, 45, 46] La mayoría de las preparaciones incluyen una combinación de alcanfor, aceite de eucalipto y mentol, como las que se usan en una solución de vaporizador o para otros fines medicinales.[47, 48] Los principales síntomas informados incluyen vómitos, letargo, coma y convulsiones.[43, 44]

Se informó un caso clínico de toxicidad sistémica de aceites esenciales relacionada con la aplicación dérmica.[42] En este caso, se aplicaron a una niña de 6 años numerosas vendas oclusivas empapadas en una solución casera que incluía aceite de eucalipto. Aproximadamente 24 horas después de iniciadas las aplicaciones, presentó signos de intoxicación que avanzaron hasta la pérdida total del conocimiento. La eliminación de la exposición y el enjuague de la piel con agua dieron como resultado una recuperación completa en 24 horas.[42] También se han notificado varios casos de dermatitis irritante, con signos y síntomas que incluyen eritema, prurito y sensación de ardor.[45, 49]

Tratamiento de la toxicosis por aceites esenciales

1. Proporcione cuidados de apoyo, ya que no existe un antídoto.
2. Si el paciente presenta síntomas o ha ingerido una gran cantidad de aceites esenciales, considere la descontaminación digestiva.[45] Para obtener información específica al respecto, consulte el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

Referencias

1. United States Environmental Protection Agency. Minimum Risk Pesticides. 2010. http://www.epa.gov/oppbppd1/biopesticides/regtools/25b_list.htm. Accessed December 30, 2012.

2. Center for Disease Control and Prevention. Updated Information regarding Insect Repellents. 2009. http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/repellentupdates.htm. Accessed December 30, 2012.

3. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med.* Jul 4 2002;347(1):13-18.

4. Veltri JC, Osimitz TG, Bradford DC, Page BC. Retrospective analysis of calls to poison control centers resulting from exposure to the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) from 1985-1989. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32(1):1-16.

5. Tenenbein M. Severe toxic reactions and death following the ingestion of diethyltoluamide-containing insect repellents. *JAMA.* Sep 18 1987;258(11):1509-1511.

6. Blomquist L, Thorsell W. Distribution and fate of the insect repellent 14C-N, N-diethyl- m-toluamide in the animal body. II. Distribution and excretion after cutaneous application. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* Sep 1977;41(3):235-243.

7. Robbins PJ, Cherniack MG. Review of the biodistribution and toxicity of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *J Toxicol Environ Health.* 1986;18(4):503-525.

8. Selim S, Hartnagel RE, Jr., Osimitz TG, Gabriel KL, Schoenig GP. Absorption, metabolism, and excretion of N,N-diethyl-m-toluamide following dermal application to human volunteers. *Fundam Appl Toxicol.* Apr 1995;25(1):95-100.

9. Wu A, Pearson ML, Shekoski DL, Soto RJ, Stewart RD. High resolution gas chromatography/mass spectrometric characterization of urinary metabolites of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in man. *J High Resolution Chromatogr.* 1979;2(9):558-562.

10. Stinecipher J, Shah J. Percutaneous permeation of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) from commercial mosquito repellents and the effect of solvent. *J Toxicol Environ Health.* Oct 10 1997;52(2):119-135.

11. Qiu H, Jun HW, Dzimianski M, McCall J. Reduced transdermal absorption of N,N-diethyl-m-toluamide from a new topical insect repellent formulation. *Pharm Dev Technol.* Feb 1997;2(1):33-42.

12. Ross J, Shah J. Reduction in skin permeation of *N*,*N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) by altering the skin / vehicle partition coefficient. *Journal of Controlled Release.* 2000;67:211-221.

13. Maibach HI, Johnson HL. Contact urticaria syndrome. Contact urticaria to diethyltoluamide (immediate-type hypersensitivity). *Arch Dermatol.* Jun 1975;111(6):726-730.

14. Wantke F, Focke M, Hemmer W, Gotz M, Jarisch R. Generalized urticaria induced by a diethyltoluamide-containing insect repellent in a child. *Contact Dermatitis.* Sep 1996;35(3):186-187.

15. Reuveni H, Yagupsky P. Diethyltoluamide-containing insect repellent: adverse effects in worldwide use. *Arch Dermatol.* Aug 1982;118(8):582-583.

16. Lipscomb JW, Kramer JE, Leikin JB. Seizure following brief exposure to the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide. *Ann Emerg Med.* Mar 1992;21(3):315-317.

17. Miller JD. Anaphylaxis associated with insect repellent. *N Engl J Med.* Nov 18 1982;307(21):1341-1342.

18. Heick HM, Shipman RT, Norman MG, James W. Reye-like syndrome associated with use of insect repellent in a presumed heterozygote for ornithine carbamoyl transferase deficiency. *J Pediatr.* Sep 1980;97(3):471-473.

19. de Garbino P, Laborde A. Toxicity of an insect repellent: N-N-diethyltoluamide. *Vet Hum Toxicol.* 1983;25(6):422-423.

20. Hampers LC, Oker E, Leikin JB. Topical use of DEET insect repellent as a cause of severe encephalopathy in a healthy adult male. *Acad Emerg Med.* Dec 1999;6(12):1295-1297.

21. Zadikoff CM. Toxic encephalopathy associated with use of insect repellent. *J Pediatr.* Jul 1979;95(1):140-142.

22. Briassoulis G, Narlioglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy associated with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. *Hum Exp Toxicol.* Jan 2001;20(1):8-14.

23. Seizures temporally associated with use of DEET insect repellent--New York and Connecticut. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Oct 6 1989;38(39):678-680.

24. Roberts JR, Reigart JR. Does anything beat DEET? *Pediatr Ann.* Jul 2004;33(7):443-453.

25. Bell JW, Veltri JC, Page BC. Human Exposures to N,N-diethyl-m-toluamide insect repellents reported to the American Association of Poison Control Centers 1993-1997. *Int J Toxicol.* Sep-Oct 2002;21(5):341-352.

26. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. *Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals.* 2005.

27. Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect repellents: historical perspectives and new developments. *J Am Acad Dermatol.* May 2008;58(5):865-871.

28. Kendrick DB. Mosquito repellents and superwarfarin rodenticides--are they really toxic in children? *Curr Opin Pediatr.* Apr 2006;18(2):180-183.

29. Picaridin - A New Insect Repellent. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics.* 2005;47(1210):46-47.

30. Astroff AB, Freshwater KJ, Young AD, Stuart BP, Sangha GK, Thyssen JH. The conduct of a two-generation reproductive toxicity study via dermal exposure in the Sprague-Dawley rat--a case study with KBR 3023 (a prospective insect repellent). *Reprod Toxicol.* May-Jun 1999;13(3):223-232.

31. Wahle BS, Sangha GK, Lake SG, Sheets LP, Croutch C, Christenson WR. Chronic toxicity and carcinogenicity testing in the Sprague-Dawley rat of a prospective insect repellent (KBR 3023) using the dermal route of exposure. *Toxicology.* Dec 20 1999;142(1):41-56.

32. Costantini C, Badolo A, Ilboudo-Sanogo E. Field evaluation of the efficacy and persistence of insect repellents DEET, IR3535, and KBR 3023 against *Anopheles gambiae* complex and other Afrotropical vector mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Nov 2004;98(11):644-652.

33. Frances SP, Van Dung N, Beebe NW, Debboun M. Field evaluation of repellent formulations against daytime and nighttime biting mosquitoes in a tropical rainforest in northern Australia. *J Med Entomol.* May 2002;39(3):541-544.

34. Frances SP, Waterson DG, Beebe NW, Cooper RD. Field evaluation of commercial repellent formulations against mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Northern Territory, Australia. *J Am Mosq Control Assoc.* Dec 2005;21(4):480-482.

35. Scheinfeld N. Picaridin: a new insect repellent. *J Drugs Dermatol.* Jan-Feb 2004;3(1):59-60.

36. Corazza M, Borghi A, Zampino MR, Virgili A. Allergic contact dermatitis due to an insect repellent: double sensitization to picaridin and methyl glucose dioleate. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(3):264-265.

37. Barnard DR, Xue RD. Laboratory evaluation of mosquito repellents against *Aedes albopictus, Culex nigripalpus,* and *Ochierotatus triseriatus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* Jul 2004;41(4):726-730.

38. Choi WS, Park BS, Ku SK, Lee SE. Repellent activities of essential oils and monoterpenes against *Culex pipiens pallens*. *J Am Mosq Control Assoc.* Dec 2002;18(4):348-351.

39. Tawatsin A, Thavara U, Chansang U, et al. Field evaluation of DEET, Repel Care, and three plant based essential oil repellents against mosquitoes, black flies (Diptera: Simu- liidae) and land leeches (Arhynchobdellida: Haemadipsidae) in Thailand. *J Am Mosq Control Assoc.* Jun 2006;22(2):306-313.

40. Sfara V, Zerba EN, Alzogaray RA. Fumigant insecticidal activity and repellent effect of five essential oils and seven monoterpenes on first-instar nymphs of *Rhodnius prolixus*. *J Med Entomol.* May 2009;46(3):511-515.

41. Kuehn BM. CDC: new repellents for West Nile fight. *JAMA.* Jun 1 2005;293(21):2583.

42. Darben T, Cominos B, Lee CT. Topical eucalyptus oil poisoning. *Australas J Dermatol.* Nov 1998;39(4):265-267.

43. Hindle RC. Eucalyptus oil ingestion. *N Z Med J.* May 11 1994;107(977):185-186.

44. Patel S, Wiggins J. Eucalyptus oil poisoning. *Arch Dis Child.* May 1980;55(5):405-406.

45. Webb NJ, Pitt WR. Eucalyptus oil poisoning in childhood: 41 cases in south-east Queensland. *J Paediatr Child Health.* Oct 1993;29(5):368-371.

46. Orr J. Eucalyptus Poisoning. *Br Med J.* May 12 1906;1(2367):1085.

47. Day LM, Ozanne-Smith J, Parsons BJ, Dobbin M, Tibballs J. Eucalyptus oil poisoning among young children: mechanisms of access and the potential for prevention. *Aust N Z J Public Health.* Jun 1997;21(3):297-302.

48. Flaman Z, Pellechia-Clarke S, Bailey B, McGuigan M. Unintentional exposure of young children to camphor and eucalyptus oils. *Paediatr Child Health.* Feb 2001;6(2):80-83.

49. Schaller M, Korting HC. Allergic airborne contact dermatitis from essential oils used in aromatherapy. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20(2):143-145.

CAPÍTULO 15

Pesticidas arsenicales

Se ha suspendido el uso de numerosos compuestos arsenicales en Estados Unidos como resultado de normas gubernamentales. Sin embargo, estos compuestos aún pueden obtenerse con facilidad en algunos países, y en muchas granjas y hogares, existen cantidades sobrantes que continúan siendo un riesgo residual. El trióxido de arsénico todavía se utiliza en algunas estaciones de cebo para hormigas, que han sido una fuente de exposición infantil a través de la ingestión en los últimos años.[1] Otro compuesto arsenical, el gas arsina, no es un pesticida, pero se libera como subproducto en la fabricación de pesticidas y en las operaciones de refinación de metales, y es la más tóxica de todas las formas de arsénico. Se analiza por separado en este capítulo.

Toxicología

El **arsénico** es un elemento natural que tiene propiedades físicas y químicas tanto metálicas como no metálicas. En un aspecto u otro, se parece al nitrógeno, el fósforo, el antimonio y el bismuto en su comportamiento químico. En la naturaleza, existe en estados elemental, trivalente (-3 o +3) y pentavalente (+5). Se liga compartiendo su carga equivalente con la mayoría de los no metales (en particular oxígeno y azufre) y con los metales (p. ej., calcio y plomo). Forma compuestos orgánicos trivalentes y pentavalentes estables. En su comportamiento bioquímico, se asemeja al fósforo, compitiendo con los fósforos análogos por los puntos de aleación química. La toxicidad de varios compuestos arsenicales en los mamíferos cubre un amplio ámbito, determinado en parte por las acciones bioquímicas excepcionales de cada compuesto, pero también por la eficiencia y absorbencia de las transformaciones biológicas y la disposición. Después del gas arsina, los arsenitos (compuestos inorgánicos trivalentes) representan el mayor riesgo tóxico de los compuestos arsenicales. Dosis de 78-180 mg de trióxido de arsénico (~1-2,5 mg/kg en un niño) se consideran lo suficientemente altas como para ser letales.[2] Los compuestos pentavalentes inorgánicos (arseniatos) son algo menos tóxicos que los arsenitos, mientras que los compuestos pentavalentes orgánicos metilados (arsonatos) representan los insecticidas arsenicales de menor riesgo.[3]

Los arsenicales pentavalentes son relativamente solubles en agua y absorbibles a través de las membranas mucosas, mientras que los arsenicales trivalentes, que tienen mayor solubilidad en lípidos, se absorben más fácilmente a través de la piel.[4] Sin embargo, las intoxicaciones sistémicas agudas que surgen después de la absorción dérmica de cualquiera de las formas han sido extremadamente raras. Existen numerosas manifestaciones dérmicas de la intoxicación por arsénico, que se analizarán más adelante en este capítulo. La ingestión ha sido la forma usual de intoxicación, pero la eficiencia de la absorción depende de la forma física del compuesto, sus características de solubilidad, el pH gástrico, la movilidad digestiva y las transformaciones microbianas del intestino. La inhalación es la principal vía de exposición a la arsina, y sus efectos tóxicos también pueden ocurrir con otros arsenicales por inhalación de aerosoles.

Una vez absorbidos, muchos arsenicales causan daños tóxicos a las células del sistema nervioso, los vasos sanguíneos, el hígado, los riñones y otros tejidos. Se reconocen dos mecanismos bioquímicos de toxicidad: (1) combinación reversible con grupos tioles contenidos en proteínas y enzimas tisulares, y (2) sustitución de fosfato por aniones de arsénico en muchas reacciones, incluidas aquellas críticas para la fosforilación oxidativa.[5,6] El arsénico se metaboliza fácilmente en el hígado a una forma metilada, que es mucho menos tóxica y se excreta fácilmente. Sin embargo, es prudente tratar los casos de ingestión de pesticidas con arsénico como si todos fueran altamente tóxicos.

ASPECTOS DESTACADOS

Efectos potencialmente mortales en el SNC, los vasos sanguíneos, los riñones y el hígado

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Casos agudos

Olor a ajo del aliento y las heces

Sabor metálico en la boca

Síntomas digestivos adversos

También síntomas renales, cardiovasculares y del SNC

Ictericia

Casos crónicos

Debilidad muscular

Fatiga

Pérdida de peso

Hiperpigmentación

Hiperqueratosis

Líneas de Mees

TRATAMIENTO

Descontaminación digestiva, de la piel y de los ojos

Hidratación intravenosa

Terapia de quelación con BAL, DMSA o D-penicilamina

Considere la hemodiálisis.

Trivalente inorgánico

Trióxido de arsénico
"Arsénico blanco". Óxido arsenioso. Ha estado fuera de circulación, pero puede ser obtenido a través de registros anteriores.

Arsenito de sodio
Sodanit, Prodalumnol Double. Se utiliza como fungicida en los viñedos.

Arsenito de calcio
Arsenito monocálcico. Polvo fluido para uso insecticida en frutas.

Arsenito de cobre (arsenito de cobre ácido)
Polvo humectable que se usa como insecticida y conservante de la madera.

Acetoarsenito de cobre
Insecticida. Verde de París, verde de Schweinfurt, verde esmeralda, verde francés, verde mitis. Ya no se utiliza en Estados Unidos; todavía se utiliza fuera de Estados Unidos.

Arsina
No es un insecticida.

Ocasionalmente, se genera durante la fabricación de arsenicales.

Consulte el análisis por separado en la subsección de la página 140.

Signos y síntomas de intoxicación

Las manifestaciones de **intoxicación aguda** (gran cantidad absorbida en poco tiempo) se distinguen de las de intoxicación crónica (dosis menores absorbidas durante un intervalo de tiempo más largo).

Los síntomas y signos de intoxicación aguda por arsénico generalmente aparecen dentro de 1 hora después de la ingestión, pero pueden demorarse varias horas. Un olor a ajo en el aliento y las heces puede ayudar a identificar el tóxico responsable en un paciente gravemente intoxicado. A menudo, se produce un sabor metálico en la boca. Predominan los efectos adversos digestivos, siendo los más comunes los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea con sangre o como de agua de arroz.[1, 3, 7, 8] Otros efectos digestivos incluyen inflamación, formación de vesículas y, eventualmente, esfacelo de la mucosa de la boca, la faringe y el esófago.[7] Estos efectos son el resultado de la acción de un metabolito de arsénico en los vasos sanguíneos en general y en la vasculatura esplácnica en particular, lo que causa dilatación y aumento de la permeabilidad capilar.

El sistema nervioso central es otro sistema comúnmente afectado durante la intoxicación aguda. Los síntomas pueden comenzar con dolor de cabeza, mareos, somnolencia y confusión. Luego, pueden avanzar hasta incluir debilidad y espasmos musculares, hipotermia, letargo, delirio, coma, y convulsiones.[3] La lesión renal se manifiesta como proteinuria, hematuria, glucosuria, oliguria, cilindros urinarios y, en caso de intoxicación grave, necrosis tubular aguda. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen choque, cianosis y arritmia cardíaca,[9, 10] que se deben a la acción tóxica directa y a las alteraciones electrolíticas. El daño hepático se puede manifestar por un incremento de las enzimas del hígado e ictericia. La lesión de los tejidos hematopoyéticos puede causar anemia, leucopenia y trombocitopenia. En exposiciones letales, la muerte suele ocurrir entre 1-3 días después de la aparición de los síntomas y, a menudo, es el resultado de insuficiencia circulatoria, aunque la insuficiencia renal también puede contribuir.[3] Si el paciente sobrevive, se pueden experimentar parestesias dolorosas, hormigueo y entumecimiento en las manos y los pies como secuelas tardías de la exposición aguda. Esta neuropatía periferal del sistema sensoriomotor, que puede incluir debilidad muscular y espasmos, típicamente empieza de 1-3 semanas después del contacto.[11] La debilidad muscular puede confundirse con el síndrome de Guillain-Barré.[12]

Otros sistemas de órganos se ven afectados por la toxicidad del arsénico. Los daños hepáticos reflejados en hepatomegalia e ictericia pueden avanzar a cirrosis, hipertensión portal y ascitis. El arsénico tiene toxicidad glomerular y tubular directa que produce oliguria, proteinuria y hematuria. Se han notificado anomalías electrocardiográficas (prolongación del intervalo QTc y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado) y enfermedad vascular periférica. Esta última incluye acrocianosis, el fenómeno de Raynaud y gangrena.[3, 13] Las anomalías hematológicas incluyen anemia, leucopenia y trombocitopenia.[3] Las secuelas tardías de dosis altas y prolongadas de arsénico incluyen cáncer de piel y un mayor riesgo de cáncer de pulmón.[3, 14]

El arsénico está asociado con numerosos efectos crónicos. La mayoría de los usos del arsénico como pesticida, como se señaló anteriormente, han sido suspendidos, y la mayor parte de la exposición al arsénico hoy en día se debe al arsénico que se encuentra de manera natural en aguas de pozos poco profundos. Varios artículos de revisión resumen las pruebas de la toxicidad crónica por arsénico.[6, 15, 16] La absorción repetida de cantidades subagudamente tóxicas de arsénico, por lo general, tiene una aparición insidiosa de efectos clínicos que pueden ser difíciles de diagnosticar. Las manifestaciones neurológicas, dérmicas e inespecíficas suelen ser más prominentes que los efectos digestivos que caracterizan la intoxicación aguda. Pueden producirse debilidad muscular y fatiga, al igual que anorexia y disminución de peso. La hiperpigmentación es un signo común y tiende a acentuarse en zonas que ya están más pigmentadas, como la ingle y la aréola. La hiperqueratosis es otro signo común, especialmente en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.[14, 17] El edema subcutáneo de la cara, los párpados y los tobillos; las estomatitis; las estrías blancas en las uñas (líneas de Mees); y la pérdida de uñas o cabello son otros signos de la exposición crónica y continua.[3, 17] Los efectos neurológicos crónicos y los riesgos cancerígenos se analizan en el **Capítulo 21**, ***Efectos crónicos***.

Confirmación de la intoxicación

La medición de la excreción urinaria de arsénico durante 24 horas (microgramos por día) es la forma más común de confirmar la absorción excesiva y es el método preferido para observar los niveles recurrentes y evaluar la exposición crónica.[3, 18] El método recomendado para evaluar la exposición ocupacional es el análisis inmediato de arsénico en la orina, expresado en una razón de creatinina urinaria.[19] Hay métodos disponibles para determinar la concentración de arsénico en sangre; sin embargo, los niveles en sangre tienden a correlacionarse poco con la exposición o el efecto, excepto en la fase aguda inicial.[18, 20] Para la recogida de muestras se deben utilizar recipientes especiales no metálicos y lavados con ácido. La excreción de arsénico superior a 100 µg por día debe considerarse anormal. Las excreciones superiores a 200 µg por día reflejan una ingesta tóxica, a menos que se hayan ingerido mariscos.[18, 20, 21, 22, 22] Las dietas ricas en mariscos, principalmente en las últimas 48 horas, pueden generar niveles de excreción de orina de 24 horas de hasta 200 µg/día y, a veces, más.[1, 7, 22] En algunos laboratorios e informes, los niveles de arsénico en orina se expresan como µg/l. Los valores normales son 0-50 µg/l para un nivel de orina de 24 horas.[1, 23]

La mayor parte del arsénico marino que se excreta se encuentra en forma metilada (arsenobetaína) y no se considera extremadamente tóxico. Sin embargo, parte del arsénico liberado por los mejillones puede contener cantidades de trióxido de arsénico mayores de lo que se pensaba anteriormente.[22] El arsénico urinario debe dividirse en fracciones inorgánicas y orgánicas para ayudar a determinar la fuente de exposición y guiar el tratamiento.

Las concentraciones de arsénico en sangre, orina u otros materiales biológicos se pueden medir mediante incineración húmeda o seca, seguida de análisis colorimétricos o espectrométricos de absorción atómica. Se prefiere este último método. El arsénico se puede medir en la orina humana mediante un método de espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). Las concentraciones en sangre superiores a unos 100 µg/l probablemente indican una ingesta excesiva o una exposición ocupacional, siempre que no se hayan ingerido mariscos antes de tomar la muestra.[7, 18, 20, 21] Las muestras de sangre tienden a correlacionarse con las muestras de orina durante las primeras etapas de la ingestión aguda,[18] pero debido a que el arsénico se elimina rápidamente de la sangre, la muestra de orina de 24 horas sigue siendo el método preferido para la detección y para el control continuo.[3, 18, 20]

El cabello se ha utilizado para evaluar la exposición crónica. Los niveles en personas no expuestas suelen ser inferiores a 1 mg/kg, y los niveles en personas con intoxicación crónica oscilan entre 1 y 5 mg/kg.[21] Las muestras de cabello deben observarse con precaución porque la contaminación ambiental externa, como la contaminación del aire, puede elevar artificialmente los niveles de arsénico. Además, no se ha demostrado que los laboratorios comerciales obtengan resultados coherentes y confiables.[24] Por lo tanto, el arsénico en el cabello puede ser una herramienta razonable para su uso en la investigación, pero no en la evaluación de un paciente con intoxicación aguda.

Las pruebas especiales para la toxicosis por arsina se describen en la subsección *Gas arsina* que comienza en la página 140.

Tratamiento de la toxicosis por compuestos arsenicales

El siguiente análisis se aplica principalmente a las intoxicaciones por arsénicos en forma sólida o disuelta. El tratamiento de la intoxicación por gas arsina requiere medidas especiales descritas en la subsección *Gas arsina* que comienza en la página 140.

1. **Descontaminación de la piel**. Elimine el insecticida arsenical lavando la piel y el cabello con abundante agua y jabón.

2. Si una solución de alta concentración entra en contacto con los ojos, lávelos con abundante cantidad de agua y examine las córneas cuidadosamente. Si se han producido quemaduras, se debe proporcionar atención oftalmológica adecuada. Consulte el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

Pentavalente inorgánico

Ácido arsénico
Secante de alto rendimiento H-10, Zotox. Soluciones acuosas utilizadas como defoliantes y herbicidas.

Arseniato de sodio
Arseniato disódico, hormiguicida Jones, hormiguicida Terro. Todos están fuera de circulación, pero es posible que aún se encuentren debido al registro anterior.

Arseniato de calcio
Arseniato tricálcico, Spra-cal, Turf-Cal. Formulaciones en polvo fluido utilizadas contra malezas y larvas.

Arseniato de plomo
Gipsine, Soprabel. Uso limitado en Estados Unidos; polvo humectable utilizado como insecticida fuera de Estados Unidos.

Arseniato de zinc
Polvo que se usó en Estados Unidos como insecticida para patatas y tomates.

Orgánicos (pentavalentes)

Ácido cacodílico (cacodilato de sodio)

Herbicida no selectivo, defoliante, silvicida.

Bolatte, Bolls-Eye, Bophy, Dilie, Kack, Phytar 560, Rad-E-Cate 25, Salvo.

Ácido metanoarsónico

MAA. Herbicida no selectivo.

Metanoarsonato monosódico

MSMA. Herbicida no selectivo, defoliante, silvicida.

Ansar 170, arsonato líquido, Bueno 6, Daconate 6, Dal-E-Rad, Drexar 530, Herbi-All, Merge 823, Mesamate, Target MSMA, Trans-Vert, Weed-E-Rad, Weed-Hoe.

Metanoarsonato disódico

DSMA. Herbicida selectivo de postemergencia, silvicida.

Ansar 8100, Arrhenal, Arsinyl, Crab-E-Rad, Di-Tac, DMA, Methar 30, Sodar, Weed-E-Rad 360.

Metanoarsonato monoamónico

MAMA. Herbicida selectivo de postemergencia.

Metanoarsonato ácido de calcio

CAMA. Herbicida selectivo de postemergencia.

Calar, Super Crab-E-Rad-Calar, Super Dal-E-Rad.

3. **Descontaminación digestiva**. Si se ingirió un insecticida arsenical dentro de 1 hora después del tratamiento, deberá considerarse la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**. Debido a que la intoxicación por arsénico ingerido a menudo genera una diarrea profusa, generalmente no es apropiado administrar un laxante. Aunque no está claro qué tan bien el carbón absorbe el arsénico, en informes de casos recientes, se utilizó carbón activado e irrigación intestinal completa.[1, 8, 25] También se recomienda el lavado gástrico, especialmente si hay opacidades visibles en las radiografías de abdomen.[8, 26]

4. **Líquidos intravenosos**. Administre líquidos intravenosos para restaurar la hidratación adecuada, favorecer el flujo de orina y corregir los desequilibrios electrolíticos. Se necesita una rehidratación agresiva para corregir la cantidad significativa de líquido que se pierde en el tubo digestivo. Se deben controlar los electrolitos séricos, incluidos el magnesio y el calcio. Controle continuamente la ingestión/excreción de líquidos para evitar una sobrecarga. Si se produce insuficiencia renal aguda, controle periódicamente los electrolitos en sangre.

5. **Choque hipovolémico**. Como se indicó anteriormente, use líquidos isotónicos (solución salina normal o solución de lactato de Ringer) para tratar la hipovolemia y la hipotensión asociadas con el choque. Es posible que se necesite dopamina o norepinefrina.

6. **Control cardíaco.** Obtenga un electrocardiograma (ECG) para detectar arritmias ventriculares, incluidos intervalo QT prolongado, taquicardia ventricular y miocardiopatía tóxica (inversión de la onda T, intervalo ST largo).

7. **Terapia de quelación**. Utilice la quelación en caso de intoxicación grave, incluso en intoxicaciones sintomáticas o en personas con una exposición significativa reciente. Si bien no existe un valor límite definitivo en el que se debe quelar a un paciente asintomático, se ha sugerido un nivel de arsénico en orina de 200 µg/l.[1, 27] La administración de dimercaprol (BAL) ha sido durante mucho tiempo el quelante de elección en las intoxicaciones sintomáticas por arsénico.[8, 28] Sin embargo, se administra mediante inyecciones intramusculares dolorosas y frecuentes. Los agentes orales, como el ácido dimercaptosuccínico (DMSA, también conocido como "succímero") o la d-penicilamina, también se han utilizado con mayor frecuencia en casos individuales;[1, 25, 29, 30, 31, 32] sin embargo, ninguno ha sido aprobado por la FDA para la toxicidad por arsénico. (El DMSA está aprobado por la FDA para la toxicidad por plomo). El DMSA y la D-penicilamina se analizan con mayor detalle a continuación. Los siguientes esquemas posológicos han demostrado ser eficaces para acelerar la excreción de arsénico.

Dosis de dimercaprol (BAL)

- ***Adultos: El BAL se proporciona como una solución de 100 mg/ml en aceite de maní. La dosis es de 3-5 mg/kg cada 4-12 horas.***
- ***Niños: Las dosis son similares, pero pueden comenzar con 2,5-3,0 mg/kg.[7, 8, 28]***

PRECAUCIÓN: ***El uso del BAL suele estar acompañado por efectos secundarios desagradables: náuseas, dolor de cabeza, sensación de ardor y hormigueo, sudoración, dolor en la espalda y el abdomen, temblores, inquietud, taquicardia, e hipertensión. Los síntomas agudos suelen desaparecer en 30-90 minutos. Los antihistamínicos pueden brindar alivio, especialmente si se administran antes del BAL. El BAL puede tener otros efectos adversos. En conejos, el tratamiento de la exposición al arsenito con BAL aumentó los niveles de arsénico en el cerebro.[33] Debido a estos efectos secundarios, considere un agente quelante oral si se tolera.***

Una vez que el tubo digestivo esté razonablemente libre de arsénico, o si el paciente puede tolerar la quelación oral desde el principio, considere un agente quelante oral. Se ha sugerido la d-penicilamina; sin embargo, su eficacia para la exposición al arsénico ha sido cuestionada en modelos experimentales, aunque se ha utilizado con cierto éxito en informes anteriores de casos en humanos.[25, 30, 31, 32, 34]

Dosis de D-penicilamina

- ***Adultos y niños mayores de 12 años: 0,5 g cada 6 horas, administrados entre 30-60 minutos antes de las comidas y antes de acostarse durante aproximadamente 5 días.***
- ***Niños menores de 12 años: 0,1 g/kg de peso corporal, sin exceder 1,0 g por día, cada 6 horas, entre 30-60 minutos antes de las comidas y antes de acostarse durante aproximadamente 5 días.***

PRECAUCIÓN: ***Las reacciones adversas al tratamiento a corto plazo son poco comunes; sin embargo, las personas alérgicas a la penicilina no deben recibir tratamiento de D-penicilamina, ya que pueden sufrir reacciones alérgicas a esta.***

También se demostró que el DMSA (succímero) es efectivo como terapia de quelación de arsénico, aunque no ha sido catalogado para esta indicación.[29] A la luz de la falta de eficacia de la D-penicilamina, junto con la baja toxicidad y el alto índice terapéutico del DMSA, al parecer, este último agente puede ser el método preferido para la toxicidad crónica o cuando la quelación oral es aceptable.[1, 25, 29, 34]

Dosis de DMSA (succímero)

- ***Adultos y niños: 10 mg/kg cada 8 horas durante 5 días, seguidos de 10 mg/kg cada 12 horas durante 14 días más. (Máximo de 500 mg por dosis). Debe administrarse junto con las comidas.***

8. **Hemodiálisis extracorpórea**. Considere si se debe utilizar hemodiálisis extracorpórea. Cuando se usa en combinación con el tratamiento con BAL, la hemodiálisis tiene una eficacia limitada para eliminar el arsénico de la sangre. La hemodiálisis puede estar indicada en las primeras etapas de la intoxicación para mejorar la eliminación de arsénico y mantener la composición del líquido extracelular si se produce insuficiencia renal aguda grave.[35] Un caso reciente con insuficiencia renal aguda se resolvió sin necesidad de diálisis.[8]

9. **Excreción urinaria de arsénico.** Controle la excreción urinaria de arsénico mientras se administra cualquier agente quelante. Una vez que los niveles de arsénico caigan dentro del intervalo de referencia normal de 0-50 µg/l o menos de 50 µg/día, es razonable suspender la terapia de quelación.[1]

Gas arsina

ASPECTOS DESTACADOS

Hemolisina potente

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Fatiga, dolores de cabeza, malestar general, mareos, náuseas, dolor abdominal

Hemoglobinuria, ictericia, plasma muy oscuro

TRATAMIENTO

Aire fresco

Líquidos por vía intravenosa

Considere la posibilidad de realizar una transfusión de glóbulos rojos o de plasma.

GAS ARSINA

La arsina no se utiliza como pesticida. Sin embargo, se han producido algunas intoxicaciones por arsina en plantas de fabricación de pesticidas y en operaciones de refinación de metales cuando el arsénico entró en contacto con ácidos minerales o con agentes reductores fuertes.[36, 37] La arsina también puede liberarse tras una intoxicación por trióxido de arsénico.[38]

Toxicología y signos y síntomas de intoxicación por arsina

La **arsina** es una hemolisina potente, una acción tóxica que no presentan otros arsenicales. La exposición a la arsina se produce por inhalación, y se requiere muy poca exposición para provocar una reacción hemolítica grave. La muerte es provocada por hemólisis e insuficiencia renal secundaria. Se consideran letales tiempos de exposición de 30 minutos a 25-50 partes por millón.[39]

Los síntomas de intoxicación suelen aparecer entre 30 y 60 minutos después de la exposición, pero pueden retrasarse hasta 24 horas. Los pacientes pueden presentar olor a ajo en el aliento. Los signos y síntomas son el resultado de una hemólisis a veces profunda que conduce a anemia hemolítica e incluyen fatiga, dolor de cabeza, malestar general, debilidad, mareos, disnea, náuseas, dolor abdominal y vómitos. Puede haber tinción roja de la conjuntiva. Puede haber hemoglobina libre presente en el plasma. En el frotis de sangre periférica, se observan punteados basófilos de eritrocitos, fragmentos de eritrocitos y fantasmas. El plasma aparecerá muy oscuro, casi negro, como resultado del nivel elevado de bilirrubina no conjugada.[36] Es posible la hiperpotasemia secundaria a hemólisis.

Se encuentran concentraciones elevadas de arsénico en la orina, pero no son tan altas como las que se encuentran en las intoxicaciones por arsénico sólido. La orina de color rojo oscuro (hemoglobinuria) suele aparecer entre 4 y 6 horas después de la exposición. Por lo general, 1 o 2 días después de que aparece la hemoglobinuria, pueden presentarse ictericia y pigmentación bronceada de la piel. Pueden ocurrir dolor abdominal, hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas.[36, 40]

La insuficiencia renal debida a la acción tóxica directa de la arsina y a los productos de la hemólisis representa la principal amenaza para la vida en caso de intoxicación por arsina.[41]

Se informó la aparición de polineuropatía y un síndrome psicoorgánico leve luego de haber ocurrido una intoxicación por arsina después de un período de latencia de 1-6 meses.

Tratamiento de la toxicosis por arsina

1. Traslade a la víctima a un lugar ventilado con aire fresco.

2. Administre líquidos por vía intravenosa para mantener la orina lo más diluida posible y favorecer la excreción de arsénico y productos de la hemólisis. Anteriormente, se recomendaba la alcalinización de la orina a un pH de 7,5, pero esta terapia no está probada.

   ***PRECAUCIÓN:* Controle cuidadosamente el equilibrio de líquidos para evitar la sobrecarga en caso de que ocurra una insuficiencia renal. Controle los electrolitos plasmáticos, el BUN y la creatinina para detectar alteraciones (particularmente hiperpotasemia) lo antes posible.**

3. Controle la excreción urinaria de arsénico para evaluar la gravedad de la intoxicación. La cantidad de arsina que debe absorberse para causar intoxicación es pequeña, y por lo tanto, es posible que no siempre se produzcan niveles elevados de excreción urinaria de arsénico, incluso ante una intoxicación importante.[41, 42]

4. Si la intoxicación es grave, considere la posibilidad de realizar una exanguinotransfusión de glóbulos rojos. Este fue un tratamiento positivo en el rescate de una víctima adulta de intoxicación por arsina.[36]

5. Considere realizar el intercambio de plasma, que también se ha utilizado para tratar la intoxicación aguda por arsina. Un estudio de revisión retrospectivo realizado en China informó sobre el tratamiento exitoso de 12 pacientes.[40] Otro caso fue tratado con una combinación de intercambio de plasma y exanguinotransfusión de glóbulos rojos.[36]

6. Utilice la hemodiálisis extracorpórea para mantener la composición normal del líquido extracelular y mejorar la eliminación de arsénico si se produce insuficiencia renal, pero no es muy eficaz para eliminar la arsina transportada en la sangre.

Referencias

1. Yarris JP, Caravati EM, Horowitz ZB, Stromness JR, Crouch BI, McKeown NJ. Acute arsenic trioxide ant bait ingestion by toddlers. *Clin Toxicol (Phila).* Nov 2008;46(9):785-789.

2. Hazardous Substance Data Bank: Arsenic trioxide. 2010. http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~zoPqmn:1. Accessed February 23, 2010.

3. Malachowski ME. An update on arsenic. *Clin Lab Med.* Sep 1990;10(3):459-472.

4. Ellenhorn M. Arsenic: Metals and related compounds. In: Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, eds. *Ellenhorn's Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997:1540.

5. Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett.* Jul 7 2002;133(1):1-16.

6. Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity--a review. *Hum Exp Toxicol.* Oct 2007;26(10):823-832.

7. Campbell JP, Alvarez JA. Acute arsenic intoxication. *Am Fam Physician.* Dec 1989;40(6):93-97.

8. Yilmaz Y, Armagan E, Olmez O, Esen M, Alkis N, Dolar E. Acute arsenic self-poisoning for suicidal purpose in a dentist: a case report. *Hum Exp Toxicol.* Jan 2009;28(1):63-65.

9. Goldsmith S, From AH. Arsenic-induced atypical ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* Nov 6 1980;303(19):1096-1098.

10. St Petery J, Gross C, Victorica BE. Ventricular fibrillation caused by arsenic poisoning. *Am J Dis Child.* Oct 1970;120(4):367-371.

11. Heyman A, Pfeiffer JB, Jr., Willett RW, Taylor HM. Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication; a study of 41 cases with observations on the effects of BAL (2, 3, dimercapto-propanol). *N Engl J Med.* Mar 1 1956;254(9):401-409.

12. Donofrio PD, Wilbourn AJ, Albers JW, Rogers L, Salanga V, Greenberg HS. Acute arsenic intoxication presenting as Guillain-Barre-like syndrome. *Muscle Nerve.* Feb 1987;10(2):114-120.

13. Lin TH, Huang YL, Wang MY. Arsenic species in drinking water, hair, fingernails, and urine of patients with blackfoot disease. *J Toxicol Environ Health A.* Jan 23 1998;53(2):85-93.

14. Maloney ME. Arsenic in Dermatology. *Dermatol Surg.* Mar 1996;22(3):301-304.

15. Celik I, Gallicchio L, Boyd K, et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res.* Sep 2008;108(1):48-55.

16. Rahman MM, Naidu R, Bhattacharya P. Arsenic contamination in groundwater in the Southeast Asia region. *Environ Geochem Health.* Apr 2009;31 Suppl 1:9-21.

17. Navarro B, Sayas MJ, Atienza A, Leon P. An unhappily married man with thick soles. *Lancet.* Jun 8 1996;347(9015):1596.

18. Fesmire FM, Schauben JL, Roberge RJ. Survival following massive arsenic ingestion. *Am J Emerg Med.* Nov 1988;6(6):602-606.

19. ACGIH. 1997 TLVs and BEIs. Threshold limit values for chemical substances and physical agents. Biological exposure indices. Cincinnati1997.

20. Wagner SL, Weswig P. Arsenic in blood and urine of forest workers as indices of exposure to cacodylic acid. *Arch Environ Health.* Feb 1974;28(2):77-79.

21. Baselt R, Cravey R. Arsenic. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. 3 ed. Chicago: Year Book Medical Publishers. 1990:65-69.

22. Buchet JP, Pauwels J, Lauwerys R. Assessment of exposure to inorganic arsenic following ingestion of marine organisms by volunteers. *Environ Res.* Jul 1994;66(1):44-51.

23. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Toxicological Profiles. 2010. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp. Accessed December 14, 2012.

24. Barrett S. Commercial hair analysis. Science or scam? *JAMA.* Aug 23-30 1985;254(8):1041-1045.

25. Isbister GK, Dawson AH, Whyte IM. Arsenic trioxide poisoning: a description of two acute overdoses. *Hum Exp Toxicol.* Jul 2004;23(7):359-364.

26. Michaux I, Haufroid V, Dive A, et al. Repetitive endoscopy and continuous alkaline gastric irrigation in a case of arsenic poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(5):471-476.

27. Kersjes MP, Maurer JR, Trestrail JH, McCoy DJ. An analysis of arsenic exposures referred to the Blodgett Regional Poison Center. *Vet Hum Toxicol.* Feb 1987;29(1):75-78.

28. Roses OE, Garcia Fernandez JC, Villaamil EC, et al. Mass poisoning by sodium arsenite. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1991;29(2):209-213.

29. Muckter H, Liebl B, Reichl FX, Hunder G, Walther U, Fichtl B. Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote? *Hum Exp Toxicol.* Aug 1997;16(8):460-465.

30. Kuruvilla A, Bergeson PS, Done AK. Arsenic poisoning in childhood. An unusual case report with special notes on therapy with penicillamine. *Clin Toxicol.* 1975;8(5):535-540.

31. Peterson RG, Rumack BH. d-penicillamine therapy of acute arsenic poisoning. *J Pediatr.* Oct 1977;91(4):661-666.

32. Watson WA, Veltri JC, Metcalf TJ. Acute arsenic exposure treated with oral d-penicillamine. *Vet Hum Toxicol.* 1981;23:164-166.

33. Hoover TD, Aposhian HV. BAL increases the arsenic-74 content of rabbit brain. *Toxicol Appl Pharmacol.* Aug 1983;70(1):160-162.

34. Kreppel H, Reichl FX, Forth W, Fichtl B. Lack of effectiveness of d-penicillamine in experimental arsenic poisoning. *Vet Hum Toxicol.* Feb 1989;31(1):1-5.

35. Blythe D, Joyce DA. Clearance of arsenic by haemodialysis after acute poisoning with arsenic trioxide. *Intensive Care Med.* Jan 2001;27(1):334.

36. Danielson C, Houseworth J, Skipworth E, Smith D, McCarthy L, Nanagas K. Arsine toxicity treated with red blood cell and plasma exchanges. *Transfusion.* Sep 2006;46(9):1576-1579.

37. Pullen-James S, Woods SE. Occupational arsine gas exposure. *J Natl Med Assoc.* Dec 2006;98(12):1998-2001.

38. Kinoshita H, Hirose Y, Tanaka T, Yamazaki Y. Oral arsenic trioxide poisoning and secondary hazard from gastric content. *Ann Emerg Med.* Dec 2004;44(6):625-627.

39. Blackwell M, Robbins A. Arsine (arsenic hydride) poisoning in the workplace. *Am Ind Hyg Assoc J.* Oct 1979;40(10):A56-61.

40. Song Y, Wang D, Li H, Hao F, Ma J, Xia Y. Severe acute arsine poisoning treated by plasma exchange. *Clin Toxicol (Phila).* Sep 2007;45(6):721-727.

41. Fowler BA, Weissberg JB. Arsine poisoning. *N Engl J Med.* Nov 28 1974;291(22):1171-1174.

42. Rathus E, Stinton RG, Putman JL. Arsine poisoning, country style. *Med J Aust.* Mar 10 1979;1(5):163-166.

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

Etileno-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 LD_{50} 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 debía 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]

Aunque pueda sospecharse un efecto metahemoglobinémico (como en nitrobenceno), 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 LD_{50} oral informada de más de 5000 mg/kg, excepto la orisastrobina y la metominostrobina, con una LD_{50} 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]

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

Compuestos EBDC

PRODUCTOS COMERCIALES

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

zineb* (Aspor, Dipher, Hexathane, Kypzin, Parzate C, Tritoftorol, 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, oxicloruro 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 Poisondex 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 absorbencia 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

oxicloruro 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, Unisan

Setrete (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 alquilmercurio 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 alquilmercurio 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 fenilmercúrico no es tan extremadamente tóxico como los compuestos de alquilmercurio y no se absorbe de manera tan eficiente en el intestino como el metilmercurio.[50] El acetato fenilmercúrico 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 fenilmercúricos 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 organoestánnicos

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 (Aquatin 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 organoestánnicos 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 organoestánnicos 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 electrotérmica, 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.

6. Debido al riesgo de lesión renal por el cadmio movilizado, no utilice dimercaprol (BAL) para el tratamiento de la intoxicación por cadmio.

7. Controle las proteínas y células urinarias con regularidad, y mida las enzimas hepatocelulares 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, Venturo 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/oppad001/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, al. E, 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/oppsrrd1/REDs/dodine-red.pdf. Accessed January 3, 2011.

69. Reregistration Eligibility Decision (RED) Iprodione. United States EPA. 1998. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/2335.pdf. Accessed January 3, 2011.

70. Reregistration Eligibility Decision (RED) Metalaxyl. United States EPA. 1994. http://www.epa.gov/oppsrrd1/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/oppsrrd1/REDs/triforine_red.pdf. Accessed January 3, 2011.

CAPÍTULO 17

Fumigantes

El envasado y la formulación de los fumigantes son complejos. Aquellos fumigantes que son gases a temperatura ambiente (bromuro de metilo, óxido de etileno, dióxido de azufre, fluoruro de sulfurilo) se suministran en cilindros de gas comprimido. Los líquidos se comercializan en latas o bidones. Los sólidos que se subliman, como el naftaleno, deben envasarse de manera que se evite un contacto significativo con el aire antes de su uso. El cianuro de sodio solo está disponible en forma encapsulada, de modo que, cuando los cánidos salvajes atacan el ganado, su mordida libera el veneno.

A veces, se utilizan mezclas de fumigantes. Por ejemplo, la cloropicrina, que tiene un olor fuerte y un efecto irritante, a menudo se agrega como "agente de advertencia" a otros fumigantes líquidos. Es importante ser consciente de la posibilidad de que se produzcan este tipo de mezclas.

Los halocarbonos líquidos y el disulfuro de carbono se evaporan en el aire, mientras que el naftaleno se sublima. El paraformaldehído se despolimeriza lentamente a formaldehído. El fosfuro de aluminio reacciona lentamente con el vapor de agua del aire para liberar fosfina, un gas extremadamente tóxico.

Los fumigantes tienen notables capacidades de difusión (propiedad esencial para su función). Algunos penetran fácilmente en los equipos de protección personal de caucho y neopreno, así como en la piel humana. Se absorben rápidamente a través de las membranas pulmonares, el tubo digestivo y la piel. Se requieren adsorbentes especiales en los recipientes de los respiradores para proteger a los trabajadores expuestos de los gases fumigantes en el aire. Incluso estos pueden no proporcionar una protección completa cuando las concentraciones de fumigantes en el aire son altas.

NAFTALENO

Toxicología

El naftaleno es un hidrocarburo blanco sólido que se utiliza desde hace mucho tiempo en forma de bolitas, hojuelas o pastillas como repelente de polillas. Se sublima lentamente. El vapor tiene un olor fuerte y penetrante que irrita los ojos y las vías respiratorias superiores. La inhalación de altas concentraciones provoca dolor de cabeza, mareos, náuseas y vómitos. La exposición intensa y prolongada por inhalación, ingestión o exposición dérmica (por contacto con telas muy tratadas) puede causar hemólisis, particularmente en personas que padecen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.[1] Los metabolitos del naftaleno en realidad son responsables de la hemólisis.[2] El naftol y los productos de la hemólisis pueden producir daño tubular renal secundario. Pueden producirse convulsiones y coma, especialmente en niños. En los bebés, los niveles elevados de metahemoglobina y bilirrubina en el plasma pueden provocar encefalopatía. El kernícterus se ha descrito específicamente como una complicación de la exposición al naftaleno con hemólisis grave e hiperbilirrubinemia resultante.[3] Algunas personas presentan sensibilidad dérmica al naftaleno.

HALOCARBONOS

Toxicología

Los halocarbonos como grupo se encuentran más comúnmente como agentes disolventes. Se han asociado con una amplia variedad de toxicidades, incluidas la toxicidad para el sistema nervioso central, el hígado y los riñones; la toxicidad reproductiva; y la carcinogenicidad. Sin embargo, no todos son equipotentes, y ninguno de ellos expresa de forma rutinaria esta amplia variedad de efectos.[4]

ASPECTOS DESTACADOS

Se absorben fácilmente en los pulmones, el intestino y la piel.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Altamente variables entre agentes

Muchos son irritantes.

El disulfuro de carbono, el cloroformo, el dicloruro de etileno, el cianuro de hidrógeno y el bromuro de metilo pueden tener efectos graves en el sistema nervioso central.

El bromuro de metilo, el dibromuro de etileno, el óxido de etileno y el fosfuro de aluminio (gas fosfina) pueden provocar edema pulmonar.

El cloroformo, el tetracloruro de carbono, el dicloruro de etileno, el dibromuro de etileno, el formaldehído y el disulfuro de carbono pueden tener efectos en el hígado o los riñones.

El cianuro de hidrógeno causa hipoxia grave sin cianosis en las primeras etapas.

TRATAMIENTO

Descontaminación de piel y ojos

Controle la respiración y el pulso.

Controle las convulsiones.

Considere la descontaminación digestiva.

Medidas específicas necesarias para diversos agentes

CONTRAINDICADO

Agentes liberadores de catecolaminas en la intoxicación por disulfuro de carbono

Ipecacuana en la intoxicación por cianuro

PRODUCTOS COMERCIALES

Hidrocarburo: naftaleno

Halocarbonos: cloruro de metileno*, bromuro de metilo, yoduro de metilo, cloroformo*, tetracloruro de carbono*, cloropicrina, dicloruro de etileno, dibromuro de etileno*, 1,3-dicloropropeno, 1,2-dicloropropano*, dibromocloropropano, paradiclorobenceno

Óxidos y aldehídos: óxido de etileno, óxido de propileno*, formaldehído y paraformaldehído, acroleína

Compuestos de azufre: dióxido de azufre, fluoruro de sulfurilo, disulfuro de carbono*

Compuestos de fósforo: fosfina

Compuestos de nitrógeno: cianuro de sodio/hidrógeno, acrilonitrilo*

Generadores de isotiocianato de metilo: metam sodio, metam potasio, dazomet

** Suspendido en Estados Unidos*

Se analizarán las características individuales de cada uno de los plaguicidas registrados o previamente registrados.

El **cloruro de metileno** es uno de los halocarbonos menos tóxicos. Se absorbe por inhalación y, de forma limitada, a través de la piel. La exposición a altas concentraciones puede causar depresión del sistema nervioso central, manifestándose como fatiga, debilidad y somnolencia. Se ha descrito un caso de atrofia óptica grave tras la exposición a niveles elevados de este agente.[5] Parte del cloruro de metileno absorbido se degrada a monóxido de carbono en los humanos, lo que produce un aumento de las concentraciones sanguíneas de carboxihemoglobina.[6] Sin embargo, las concentraciones rara vez son lo suficientemente altas como para causar síntomas de intoxicación por monóxido de carbono. La ingestión ha causado la muerte por hemorragia digestiva, daño hepático grave, coma, choque, acidosis metabólica y lesión renal. En animales de laboratorio, dosis extraordinarias han provocado irritabilidad, temblores y narcosis conducentes a la muerte. Cuando se calienta hasta el punto de descomposición, uno de los productos es el gas fosgeno altamente tóxico que ha causado neumonitis aguda significativa.[7]

Los **haluros de metilo** (**bromuro de metilo** y **yoduro de metilo**) son similares en su toxicidad y evolución metabólica.[8] Son incoloros y casi inodoros a moderadamente penetrantes (yoduro de metilo), pero irritan gravemente el tracto respiratorio inferior y, a veces, provocan edema pulmonar, hemorragia o neumonía confluente. La aparición de dificultad respiratoria puede retrasarse entre 4 y 12 horas después de la exposición. Los haluros de metilo son depresores del sistema nervioso central, pero también pueden provocar convulsiones. Los primeros síntomas de intoxicación aguda incluyen dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, temblores, dificultad para hablar y ataxia. Los casos más graves de intoxicación presentan convulsiones mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas, que a veces son refractarias al tratamiento inicial. En los pacientes con intoxicaciones más graves, pueden persistir deficiencias neurológicas residuales, como convulsiones mioclónicas, ataxia, debilidad muscular, temblores, alteraciones del comportamiento y disminución de los reflejos.[8, 9, 10] Si los haluros de metilo líquidos entran en contacto con la piel, se producen ardor intenso, picazón y ampollas. La necrosis cutánea puede ser profunda y extensa.[11]

El **cloroformo** tiene un olor dulce y agradable, y solo irrita ligeramente las vías respiratorias. Se absorbe bien en los pulmones y también en la piel y el tubo digestivo. Es un potente depresor del sistema nervioso central (de hecho, se ha utilizado como anestésico).[12] La inhalación de concentraciones tóxicas en el aire provoca mareos, pérdida de sensibilidad y de potencia motora, y posteriormente, pérdida del conocimiento. La inhalación de grandes cantidades provoca arritmias cardíacas, que a veces avanzan a fibrilación ventricular.[13] La absorción de grandes dosis daña las células funcionales del hígado y del riñón. Es más probable que la ingestión cause lesiones hepáticas y renales graves que la inhalación del vapor.

El **tetracloruro de carbono** es menos tóxico que el cloroformo como depresor del sistema nervioso central, pero es mucho más gravemente hepatotóxico, en especial después de la ingestión. El daño a las células hepáticas aparentemente se debe a los radicales libres generados en el proceso de decloración inicial.[14] Las arritmias esporádicas, que avanzan a fibrilación, pueden seguir a la inhalación de altas concentraciones de tetracloruro de carbono o a la ingestión del líquido. A veces, también se produce lesión renal con toxicidad hepática mínima. La lesión renal puede manifestarse mediante necrosis tubular aguda o mediante azotemia e insuficiencia renal general. Incluso la exposición tópica ha provocado toxicidad renal aguda.[15]

La **cloropicrina** irrita gravemente las vías respiratorias superiores, los ojos y la piel. La inhalación de una concentración irritante a veces provoca vómitos. Se podría esperar que la ingestión cause una gastroenteritis corrosiva.[16, 17]

El **1,2-dicloroetano** (**dicloruro de etileno**) es moderadamente irritante para los ojos y las vías respiratorias. Los síntomas respiratorios pueden tener un inicio tardío. Deprime el sistema nervioso central, induce arritmias cardíacas y daña el hígado. Las manifestaciones adicionales de intoxicación incluyen dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mareos, diarrea, hipotensión, cianosis y pérdida del conocimiento.[18]

El **dibromuro de etileno** es un irritante grave para la piel, los ojos y las vías respiratorias. El líquido provoca ampollas y erosión de la piel, y es corrosivo para los ojos. Una vez absorbido, puede causar edema pulmonar y depresión del sistema nervioso central. Se han producido daños del tejido testicular en animales.[19] Su similitud química con el DBCP (dibromoclorpropano) sugiere que este compuesto puede tener algún efecto dañino en el tejido testicular con una exposición prolongada.[20] Las personas intoxicadas por ingestión han sufrido gastroenteritis química, necrosis hepática y daño tubular renal. La muerte suele deberse a insuficiencia respiratoria o circulatoria.[21] Un fuerte olor desagradable es ventajoso para advertir a los trabajadores ocupacionalmente expuestos de la presencia de este gas.

El **dicloropropeno** y el **dicloropropano** son fuertemente irritantes para la piel, los ojos y las vías respiratorias. Puede ocurrir broncoespasmo como consecuencia de la inhalación de altas concentraciones. En animales, se observa toxicidad hepática, renal y cardíaca, pero hay datos limitados para los humanos.[22] Al parecer, el riesgo de tal toxicidad es relativamente bajo para las personas, excepto en grandes exposiciones, en especial por ingestión.

El **paradiclorobenceno** es sólido a temperatura ambiente. En la actualidad, se utiliza ampliamente como repelente de polillas, ambientador y desodorante en hogares e instalaciones públicas. El vapor solo irrita ligeramente la nariz y los ojos. Puede producirse daño hepático tras la ingestión de grandes cantidades. Aunque las ingestiones accidentales, especialmente por parte de niños, han sido bastante comunes, las intoxicaciones sintomáticas en humanos han sido raras. El último informe en la literatura con revisión científica externa sobre intoxicación aguda fue en 1959.[23] La exposición intencional crónica ha provocado encefalopatía grave y síntomas de abstinencia graves.[24]

ÓXIDOS Y ALDEHÍDOS

El **óxido de etileno** y el **óxido de propileno** son irritantes para todos los tejidos con los que entran en contacto. Las soluciones acuosas de óxido de etileno pueden provocar ampollas y erosión de la piel afectada. Posteriormente, la zona de la piel puede quedar sensibilizada al fumigante. Es probable que la inhalación de altas concentraciones cause edema pulmonar y arritmias cardíacas. El dolor de cabeza, las náuseas, los vómitos, la debilidad y la tos persistente son manifestaciones tempranas comunes de la intoxicación aguda.[25] La tos con esputo espumoso y sanguinolento es característica del edema pulmonar.

El **formaldehído** en el aire irrita los ojos y las membranas de las vías respiratorias superiores. En algunas personas, es un potente sensibilizador que provoca dermatitis alérgica. Además, se ha asociado con síntomas similares al asma, aunque existe una controversia donde se cuestiona si estos síntomas representan verdaderamente asma causado por reacciones alérgicas al formaldehído.[26, 27, 28] Las altas concentraciones en el aire pueden causar edema laríngeo, asma o traqueobronquitis, pero aparentemente no provocan edema pulmonar. Las soluciones acuosas en contacto con la piel provocan endurecimiento y aspereza debido a la coagulación superficial de la capa de queratina. El formaldehído ingerido ataca la membrana que recubre el estómago y el intestino, provocando necrosis y ulceración. El formaldehído absorbido se convierte rápidamente en ácido fórmico. Este último es en parte responsable de la acidosis metabólica característica de la intoxicación por formaldehído. Los efectos devastadores del formaldehído ingerido en el intestino pueden provocar colapso circulatorio e insuficiencia renal, que conducen a la muerte.[29] El **paraformaldehído** es un polímero que libera lentamente formaldehído al aire. La toxicidad es algo menor que la del formaldehído debido a la lenta evolución del gas.

La **acroleína** (acrilaldehído) es un gas extremadamente irritante que se utiliza como fumigante y herbicida acuático. El vapor provoca lagrimeo e irritación de las vías respiratorias superiores, lo que puede provocar edema laríngeo, broncoespasmo y edema pulmonar retardado. Las consecuencias de la ingestión son esencialmente las mismas que las que siguen a la ingestión de formaldehído. El contacto con la piel puede provocar ampollas.[30]

COMPUESTOS DE AZUFRE

El **dióxido de azufre** es un gas muy irritante, tan desagradable que quien lo inhala suele verse obligado a buscar aire no contaminado lo antes posible. Sin embargo, se han producido laringoespasmo y edema pulmonar, que en ocasiones provocan dificultad respiratoria grave y muerte. A veces, es una causa de enfermedad reactiva de las vías respiratorias en personas ocupacionalmente expuestas.[31]

El **fluoruro de sulfurilo** se ha utilizado ampliamente para la fumigación estructural. En general, la experiencia de uso ha sido buena, pero se han producido algunas muertes cuando personas sin protección volvieron a entrar prematuramente en edificios fumigados.[32] Dado que este material es más pesado que el aire, puede causar hipoxia mortal luego del reingreso anticipado. Las manifestaciones de intoxicación han sido irritación de nariz, ojos y garganta; debilidad; náuseas; vómitos; disnea; tos; inquietud; espasmos musculares; y convulsiones.[33, 34]

El vapor de **disulfuro de carbono** solo irrita moderadamente las membranas respiratorias superiores. Tiene un desagradable olor a "repollo podrido". La toxicidad aguda se debe principalmente a los efectos que tiene en el sistema nervioso central. La inhalación de altas concentraciones durante períodos cortos ha provocado dolor de cabeza, mareos, náuseas, alucinaciones, delirio, parálisis progresiva y muerte por insuficiencia respiratoria.[35] Una exposición más prolongada a cantidades menores ha provocado ceguera, sordera, parestesia, neuropatía dolorosa y parálisis.[36] El disulfuro de carbono es un potente irritante de la piel que a menudo causa quemaduras graves. Se ha demostrado que la exposición ocupacional a largo plazo acelera la aterosclerosis, provocando miocardiopatía isquémica, polineuropatía y disfunción digestiva.[37] El daño tóxico al hígado y los riñones puede provocar deficiencias funcionales graves de estos órganos.[38] Se han observado trastornos reproductivos.

COMPUESTOS DE FÓSFORO

El **gas fosfina** es extremadamente irritante para las vías respiratorias. También produce toxicidad sistémica grave. Se utiliza como fumigante colocando fosfuro de aluminio sólido (fostoxina) cerca de productos agrícolas o en otros espacios de almacenamiento. Mediante hidrólisis, se libera lentamente gas fosfina. Las exposiciones agudas más graves han implicado la ingestión del fosfuro de aluminio sólido, que se convierte rápidamente en fosfina mediante hidrólisis ácida en el estómago. La intoxicación por ingestión conlleva una alta tasa de mortalidad (50-90 %).[39, 40] Recientemente, se revisaron la química compleja y los mecanismos tóxicos de la fosfina. Tres mecanismos interdependientes contribuyen a la toxicidad de la fosfina: alteración del sistema nervioso simpático, metabolismo energético suprimido y daño oxidativo a las células.[41] Se han encontrado niveles de magnesio extracelular ligeramente elevados, lo que sugiere un agotamiento del magnesio intracelular debido al daño miocárdico.[42]

Las intoxicaciones fueron bastante frecuentes a finales de la década de 1980 y a principios de la de 1990 en algunas partes de la India.[39, 40] Las principales manifestaciones de intoxicación son fatiga, náuseas, dolor de cabeza, mareos, sed, tos, dificultad para respirar, taquicardia, opresión en el pecho, parestesia e ictericia. En los casos más graves, se produce choque cardiogénico. El edema pulmonar es una causa común de muerte. En otras víctimas mortales, se desarrollaron arritmias ventriculares, alteraciones de la conducción y asistolia.[39, 43] Se dice que el olor de la fosfina se parece al del pescado en descomposición.

COMPUESTOS DE NITRÓGENO

El gas de **cianuro de sodio**/**cianuro de hidrógeno** causa intoxicación al inactivar la citocromo oxidasa, la enzima final esencial para la respiración celular de los mamíferos. El paciente muestra signos de hipoxia grave, pero en algunos casos, puede no parecer cianótico. Esto se debe al fallo en la reducción de la hemoglobina ante la pérdida de la respiración celular. Esto provoca un color rosado o rojo en la piel, y arteriolización de las venas de la retina.

Además de los hallazgos físicos sugerentes, también se puede encontrar una pO_2 inusualmente alta en una gasometría venosa.[44] La cianosis es un signo tardío e indica colapso circulatorio.

Las células del cerebro parecen ser las más vulnerables a la acción del cianuro. Los signos de presentación no son específicos y se pueden encontrar en muchas intoxicaciones. La pérdida del conocimiento y la muerte pueden ocurrir inmediatamente después de la inhalación de una alta concentración de cianuro, y la insuficiencia respiratoria es el mecanismo principal. La acidosis metabólica es otro signo de presentación común. Las exposiciones a dosis bajas causan constricción y entumecimiento en la garganta, rigidez de la mandíbula, salivación, náuseas, vómitos, aturdimiento, y ansiedad. El empeoramiento de la intoxicación se manifiesta como violentas convulsiones tónicas o clónicas. Las pupilas fijas y dilatadas, la bradicardia, y la respiración entrecortada (o apnea) son típicas de una intoxicación profunda. El corazón a menudo continúa latiendo después de que se detiene la respiración.[44, 45] Un olor a almendras amargas en el aliento o en el vómito puede ser una pista de intoxicación, pero no todas las personas pueden detectar este olor.[44]

El **acrilonitrilo** se biotransforma en el cuerpo en cianuro de hidrógeno. La toxicidad y los mecanismos de intoxicación son esencialmente los mismos que los descritos para el cianuro, excepto que el acrilonitrilo irrita los ojos y las vías respiratorias superiores.

GENERADORES DE ISOTIOCIANATO DE METILO

El **metam sodio**, el **metam potasio** y el **dazomet**, cuando se utilizan como fumigantes, dependen de la conversión a isotiocianato de metilo.[46] Existe literatura muy limitada sobre los efectos de estos agentes cuando se usan como fumigantes, pero la toxicidad parece estar relacionada con la exposición al isotiocianato de metilo. Esto se analiza con más detalle en el **Capítulo 16**, ***Fungicidas***, en la subsección *Tiocarbamatos*.

Confirmación de la intoxicación

El **naftaleno** se convierte principalmente en alfa naftol en el cuerpo y se excreta rápidamente en forma conjugada en la orina. El alfa naftol se puede medir mediante cromatografía de gases. Muchos halocarbonos se pueden medir en la sangre mediante métodos de cromatografía de gases. Algunos también se pueden medir en el aire espirado.

El **cloruro de metileno** se convierte en monóxido de carbono en el cuerpo, generando carboxihemoglobina, que puede medirse en laboratorios clínicos.

El **paradiclorobenceno** se metaboliza principalmente a 2,5-diclorofenol, que se conjuga y se excreta en la orina. Este producto puede medirse cromatográficamente.

El **bromuro de metilo** produce bromuro inorgánico en el cuerpo. El bromuro de metilo en sí tiene una semivida corta y normalmente no es detectable después de 24 horas. El anión bromuro se excreta lentamente en la orina (semivida de aproximadamente 10 días) y es el método preferido para medir el suero.[10] El suero de personas que no tienen una exposición excepcional al bromuro generalmente contiene menos de 1 mg de ion bromuro por 100 ml. Se deben considerar las posibles contribuciones de los bromuros medicinales al aumento del contenido sanguíneo y la excreción urinaria, pero si el bromuro de metilo es la fuente exclusiva, el bromuro sérico que excede los 6 mg por 100 ml probablemente significa cierta absorción, y una cantidad de 15 mg por 100 ml es compatible con síntomas de intoxicación aguda. El bromuro inorgánico es considerablemente menos tóxico que el bromuro de metilo. Las concentraciones séricas superiores a 150 mg por 100 ml ocurren comúnmente en personas que toman medicamentos con bromuro inorgánico. En algunos países europeos, las concentraciones de bromuro en sangre se controlan de forma rutinaria en los trabajadores expuestos al bromuro de metilo. Los niveles en sangre superiores a 3 mg por 100 ml se consideran una advertencia de que se deben mejorar las medidas de protección personal. Una concentración de bromuro superior a 5 mg por 100 ml requiere que el trabajador sea retirado del ambiente contaminado con fumigante hasta que las concentraciones en sangre disminuyan a menos de 3 mg por 100 ml.[47]

El **disulfuro de carbono** se puede medir en la orina mediante cromatografía de gases, pero la prueba generalmente no está disponible.

El ion cianuro del propio cianuro o del **acrilonitrilo** puede medirse en sangre total y en orina mediante un electrodo de ion específico o mediante colorimetría. Los síntomas de toxicidad pueden aparecer con niveles en sangre superiores a 0,10 mg/l.[45] El cianuro en orina suele ser inferior a 0,30 mg/l en los no fumadores, pero de hasta 0,80 mg/l en los fumadores. El tiocianato, el metabolito del cianuro, también se puede medir en sangre y en orina. Se considera elevado cuando los niveles en sangre superan los 12 mg/l.[45] El tiocianato en orina suele ser inferior a 4 mg/l en los no fumadores, pero puede llegar a 17 mg/l en los fumadores.

Se han medido concentraciones de fluoruro sérico en muertes por fumigación con **fluoruro de sulfurilo**. Las concentraciones *ante mortem* han oscilado desde tan solo 0,5 mg/l en un caso de exposición crónica hasta ~20 mg/l en muertes por intoxicación aguda.[34]

No existen pruebas prácticas para los óxidos de alquilo, aldehídos o fosfina absorbidos que serían útiles en el diagnóstico de intoxicación.

Las grandes plantas industriales a veces controlan la absorción humana de halocarbonos mediante el análisis del aire espirado. Una tecnología similar está disponible en algunos departamentos de anestesiología. Estos análisis rara vez son necesarios para identificar el tóxico causante porque esto se sabe a partir de los antecedentes de exposición. Sin embargo, en el tratamiento de casos difíciles de intoxicación, puede ser útil controlar las concentraciones de gas tóxico en el aliento para evaluar la eliminación del fumigante. Los niveles de proteínas y de glóbulos rojos en la orina pueden indicar lesión renal. La hemoglobina libre en la orina probablemente refleja hemólisis, como ocurre con el naftaleno. Las elevaciones de fosfatasa alcalina; lactato deshidrogenasa (LDH); GGT, ALT, AST séricas; y otras enzimas son índices sensibles de agresión a las células hepáticas. Los daños más graves aumentan las concentraciones plasmáticas de bilirrubina. Se puede utilizar una radiografía de tórax para confirmar la aparición de edema pulmonar. La electromiografía puede ser útil para evaluar la lesión del nervio periférico. Los recuentos de espermatozoides pueden ser apropiados para los trabajadores expuestos al **dibromocloropropano** y al **dibromuro de etileno**.

Algunas agencias de salud ocupacional ahora instan a realizar pruebas neurológicas y neuropsicológicas periódicas a los trabajadores muy expuestos a fumigantes y disolventes para detectar lesiones en el sistema nervioso lo antes posible. Esto sería particularmente deseable en el caso de exposiciones a agentes como el bromuro de metilo y el disulfuro de carbono, que tienen efectos neurotóxicos crónicos bien documentados.

Tratamiento de la toxicosis por fumigantes

1. Elimine los fumigantes contaminantes de la piel y los ojos enjuagándolos con abundante cantidad de agua o solución salina durante al menos 15 minutos. Algunos fumigantes son corrosivos para la córnea y pueden provocar ceguera. Se debe obtener tratamiento médico especializado inmediatamente después del lavado. La contaminación de la piel puede causar ampollas y quemaduras químicas profundas. La absorción de algunos fumigantes a través de la piel puede ser suficiente para causar intoxicación sistémica en ausencia de inhalación del fumigante. Por todos estos motivos, la descontaminación de ojos y piel debe ser inmediata y exhaustiva.

2. Traslade de inmediato a las víctimas de inhalación de fumigante a un lugar ventilado con aire fresco. Aunque los síntomas y signos iniciales sean leves, mantenga a la víctima inmóvil y en una posición semiinclinada. La actividad física mínima limita la probabilidad de edema pulmonar.

3. Si la víctima no respira, limpie las secreciones de las vías respiratorias y resucítela con un aparato de oxígeno con presión positiva. Si este no está disponible, utilice compresión torácica para mantener la respiración. Si la víctima no tiene pulso, emplee reanimación cardíaca.

4. Traslade a los pacientes con signos y síntomas de intoxicación grave, incluidos edema pulmonar, insuficiencia respiratoria, choque, insuficiencia renal y convulsiones, a una unidad de cuidados intensivos.

5. Controle las convulsiones. Las convulsiones son más probables en caso de intoxicaciones con bromuro de metilo, cianuro de hidrógeno, acrilonitrilo, fosfina y disulfuro de carbono. Consulte el **Capítulo 3**, ***Principios generales***, para conocer el tratamiento de las convulsiones. En algunos casos de intoxicación por bromuro de metilo, las convulsiones han sido refractarias a las benzodiazepinas y la difenilhidantoína, por lo que se debe considerar recurrir a la anestesia con tiopental.[10]

6. Si se ha ingerido un líquido o sólido fumigante menos de 1 hora antes del tratamiento, considere el vaciado gástrico, seguido de la administración de carbón activado, como se sugiere en el **Capítulo 3**.

7. Controle el equilibrio de líquidos y vigile el sedimento de orina con regularidad para detectar indicios de lesión tubular. Mida la fosfatasa alcalina sérica, LDH, ALT, AST y la bilirrubina para evaluar la lesión hepática.

Medidas de tratamiento específicas para determinados fumigantes

A continuación, se recomiendan medidas adicionales específicas en casos de intoxicaciones con determinados fumigantes.

Naftaleno

1. Si la toxicosis por naftaleno es causada por la inhalación de vapor, esto generalmente se puede controlar simplemente trasladando a la persona al aire libre.

2. Descontamine la piel rápidamente lavándola con agua y jabón. Elimine la contaminación de los ojos enjuagándolos con abundante agua limpia. La irritación ocular puede ser grave, y si persiste, se debe recibir atención oftalmológica. Consulte el **Capítulo 3**, ***Principios generales***, para obtener más información sobre la descontaminación.

3. Examine el plasma en busca de pruebas de hemólisis: un tinte marrón rojizo. Examine el frotis de sangre en busca de "fantasmas" y de corpúsculos de Heinz. Si estos están presentes, controle el número de glóbulos rojos y el hematocrito para detectar anemia, y la orina para detectar proteínas y células. Mida la bilirrubina de reacción directa e indirecta en el plasma. Controle el equilibrio de líquidos y los electrolitos en sangre. Si es posible, controle la excreción urinaria de naftol para evaluar la gravedad de la intoxicación y el avance clínico.

4. Si la hemólisis es clínicamente significativa, administre líquidos intravenosos para acelerar la excreción urinaria del metabolito naftol y proteger los riñones de los productos de la hemólisis. Utilice lactato de Ringer o bicarbonato de sodio para mantener el pH de la orina por encima de 7,5.

5. Considere el uso de manitol o furosemida para promover la diuresis. Si el flujo de orina disminuye, se deben suspender las infusiones intravenosas para evitar la sobrecarga de líquidos y se debe considerar la hemodiálisis.[2]

6. Si la anemia es grave, es posible que se necesiten transfusiones de sangre.

Tetracloruro de carbono

En casos de intoxicación por tetracloruro de carbono, se han sugerido varias medidas de tratamiento para limitar la gravedad de la necrosis hepática. La experiencia limitada se detalla a continuación.

1. Considere la posibilidad de utilizar oxígeno hiperbárico, que se ha utilizado con cierto éxito.[14]
2. Administre n-acetilcisteína (Mucomyst) por vía oral como mecanismo para reducir el daño causado por los radicales libres.[48]

Dosis de Mucomyst

- ***Diluya el fármaco al 20 % en una proporción de 1:4 en una bebida carbonatada y administre aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal de la solución diluida como dosis de carga. Luego, administre 70 mg/kg cada 4 horas después de la dosis de carga por un total de 17 dosis (este esquema posológico se utiliza para las intoxicaciones por acetaminofén).***

Puede ser necesaria la administración a través de una sonda duodenal en pacientes que no toleran Mucomyst.[49] Se puede utilizar la administración intravenosa de N-acetilcisteína. Encontrará más información a través de los centros de control de intoxicaciones.

Disulfuro de carbono

Las intoxicaciones leves por inhalación de disulfuro de carbono pueden tratarse solo con una observación cuidadosa, aunque las alucinaciones sensoriales, el delirio y las aberraciones de comportamiento pueden ser alarmantes. Las intoxicaciones graves pueden requerir medidas específicas.

1. Si el comportamiento maníaco amenaza la seguridad de la víctima, administre diazepam como tranquilizante.

Dosis de diazepam

- ***Adultos: 5-10 mg administrados lentamente por vía intravenosa.***
- ***Niños: 0,2-0,4 mg/kg administrados lentamente por vía intravenosa.***

Administre la cantidad necesaria para lograr la sedación.

2. No administre agentes liberadores de catecolaminas, como reserpina o anfetaminas.

Gas fosfina

La experiencia en la India sugiere que la terapia con sulfato de magnesio puede disminuir la probabilidad de un desenlace mortal.[39, 43, 50] El mecanismo no está claro, pero posiblemente se deba a las propiedades de estabilización de la membrana del magnesio para proteger el corazón de arritmias mortales. En una serie de 90 pacientes, se descubrió que el sulfato de magnesio disminuyó la mortalidad del 90 al 52 %.[39] Se han realizado 2 estudios controlados, uno de los cuales mostró una reducción de la mortalidad del 52 al 22 %.[50] El otro estudio no encontró ningún efecto sobre la mortalidad.[51]

Dosis de sulfato de magnesio

- ***3 g durante las primeras 3 horas en infusión continua, seguidos de 6 g cada 24 horas durante los siguientes 3-5 días.***[39]

Cianuro de hidrógeno y acrilonitrilo

Las intoxicaciones por cianuro de hidrógeno y gases o líquidos de acrilonitrilo se tratan esencialmente de la misma manera que la intoxicación por sales de cianuro.

1. Debido a que el cianuro se absorbe muy rápidamente después de la ingestión, comience el tratamiento con la administración inmediata de oxígeno y antídotos. Los 3 antídotos (nitrito de amilo, nitrito de sodio y tiosulfato de sodio) están disponibles en kits de antídoto contra el cianuro, disponibles en varias fuentes. Lea y siga el prospecto.[52] Los nitratos están destinados a producir metahemoglobina, que se une al cianuro, que luego es liberado y metabolizado por la rodanasa con la ayuda del tiosulfato.

2. Se sabe, a partir de estudios en animales, que la hidroxicobalamina es un antídoto eficaz contra la intoxicación por cianuro.[53, 54] La hidroxicobalamina tiene una mayor afinidad por el cianuro que los citocromos tisulares, por lo que se une e inactiva de manera competitiva tanto el cianuro libre como el unido al citocromo. La cianocobalamina formada se excreta fácilmente por el riñón. El producto se lanzó al mercado en 2007 en Estados Unidos (Cyanokit, Merck).[55]

3. Administre oxígeno continuamente. El oxígeno hiperbárico ha sido evaluado como efectivo en esta afección.[56] Si falla la respiración, mantenga la ventilación pulmonar mecánicamente.

4. Mida la hemoglobina y la metahemoglobina en sangre. Si más del 50 % de la hemoglobina total se ha convertido en metahemoglobina, se debe considerar una transfusión de sangre o una exanguinotransfusión, dado que la conversión a hemoglobina normal ocurre lentamente.

Aunque varias sales de cobalto, quelantes y combinaciones orgánicas han demostrado ser prometedores como antídotos contra el cianuro, generalmente no están disponibles en Estados Unidos. Ninguno ha demostrado superar la eficacia del régimen de nitrito-tiosulfato.

Referencias

1. Shannon K, Buchanan GR. Severe hemolytic anemia in black children with glucose- 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics.* Sep 1982;70(3):364-369.
2. Gosselin RE, Smith HC, Hodge HC, eds. *Napthalene.* Clinical toxicology of commercial products. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.
3. Naiman JL, Kosoy MH. Red Cell Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency--a Newly Recognized Cause of Neonatal Jaundice and Kernicterus in Canada. *Can Med Assoc J.* Dec 12 1964;91:1243-1249.
4. Ruder AM. Potential health effects of occupational chlorinated solvent exposure. *Ann N Y Acad Sci.* Sep 2006;1076:207-227.
5. Kobayashi A, Ando A, Tagami N, et al. Severe optic neuropathy caused by dichloromethane inhalation. *J Ocul Pharmacol Ther.* Dec 2008;24(6):607-612.
6. Amsel J, Soden KJ, Sielken RL, Jr., Valdez-Flora C. Observed versus predicted carboxyhemoglobin levels in cellulose triacetate workers exposed to methylene chloride. *Am J Ind Med.* Aug 2001;40(2):180-191.
7. Snyder RW, Mishel HS, Christensen GC, 3rd. Pulmonary toxicity following exposure to methylene chloride and its combustion product, phosgene. *Chest.* Dec 1992;102(6):1921.
8. Schwartz MD, Obamwonyi AO, Thomas JD, Moorhead JF, Morgan BW. Acute methyl iodide exposure with delayed neuropsychiatric sequelae: report of a case. *Am J Ind Med.* Jun 2005;47(6):550-556.
9. Deschamps FJ, Turpin JC. Methyl bromide intoxication during grain store fumigation. *Occup Med (Lond).* Feb 1996;46(1):89-90.
10. Hustinx WN, van de Laar RT, van Huffelen AC, Verwey JC, Meulenbelt J, Savelkoul TJ. Systemic effects of inhalational methyl bromide poisoning: a study of nine cases occupationally exposed due to inadvertent spread during fumigation. *Br J Ind Med.* Feb 1993;50(2):155-159.
11. Hezemans-Boer M, Toonstra J, Meulenbelt J, Zwaveling JH, Sangster B, van Vloten WA. Skin lesions due to exposure to methyl bromide. *Arch Dermatol.* Jun 1988;124(6):917-921.
12. Dykes MH. Halogenated hydrocarbon ingestion. *Int Anesthesiol Clin.* Summer 1970;8(2):357-368.
13. Himmel HM. Mechanisms involved in cardiac sensitization by volatile anesthetics: general applicability to halogenated hydrocarbons? *Crit Rev Toxicol.* 2008;38(9):773-803.
14. Truss CD, Killenberg PG. Treatment of carbon tetrachloride poisoning with hyperbaric oxygen. *Gastroenterology.* Apr 1982;82(4):767-769.
15. Perez AJ, Courel M, Sobrado J, Gonzalez L. Acute renal failure after topical application of carbon tetrachloride. *Lancet.* 1987;1(8531):515-516.
16. Oriel M, Edmiston S, Beauvais S, Barry T, O'Malley M. Illnesses associated with chloropicrin use in California agriculture, 1992-2003. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2009;200:1- 31.
17. Barry T, Oriel M, Verder-Carlos M, Mehler L, Edmiston S, O'Malley M. Community exposure following a drip-application of chloropicrin. *J Agromedicine.* Jan 2010;15(1):24-37.
18. Liu JR, Fang S, Ding MP, et al. Toxic encephalopathy caused by occupational exposure to 1, 2-Dichloroethane. *J Neurol Sci.* May 15 2010;292(1-2):111-113.
19. Amir D. The spermicidal effect of ethylene dibromide in bulls and rams. *Mol Reprod Dev.* Jan 1991;28(1):99-109.
20. Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health.* Apr-Jun 1999;5(2):116- 122.

21. Singh N, Jatav OP, Gupta RK, Tailor MK, Jain R. Outcome of sixty four cases of ethylene dibromide ingestion treated in tertiary care hospital. *J Assoc Physicians India.* Dec 2007;55:842-845.

22. Stott WT, Gollapudi BB, Rao KS. Mammalian toxicity of 1,3-dichloropropene. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2001;168:1-42.

23. Hallowell M. Acute haemolytic anaemia following the ingestion of paradichlorobenzene. *Arch Dis Child.* Feb 1959;34(173):74-77.

24. Cheong R, Wilson RK, Cortese IC, Newman-Toker DE. Mothball withdrawal encephalopathy: case report and review of paradichlorobenzene neurotoxicity. *Subst Abus.* Dec 2006;27(4):63-67.

25. Lin TJ, Ho CK, Chen CY, Tsai JL, Tsai MS. Two episodes of ethylene oxide poisoning--a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* Jun 2001;17(7):372-376.

26. Harving H, Korsgaard J, Pedersen OF, Molhave L, Dahl R. Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. *Lung.* 1990;168(1):15-21.

27. Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, Lebowitz MD. Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environ Res.* Aug 1990;52(2):117-125.

28. Smedley J. Is formaldehyde an important cause of allergic respiratory disease? *Clin Exp Allergy.* Mar 1996;26(3):247-249.

29. Pandey CK, Agarwal A, Baronia A, Singh N. Toxicity of ingested formalin and its management. *Hum Exp Toxicol.* Jun 2000;19(6):360-366.

30. Beauchamp RO, Jr., Andjelkovich DA, Kligerman AD, Morgan KT, Heck HD. A critical review of the literature on acrolein toxicity. *Crit Rev Toxicol.* 1985;14(4):309-380.

31. Rabinovitch S, Greyson ND, Weiser W, Hoffstein V. Clinical and laboratory features of acute sulfur dioxide inhalation poisoning: two-year follow-up. *Am Rev Respir Dis.* Feb 1989;139(2):556-558.

32. Scheuerman EH. Suicide by exposure to sulfuryl fluoride. *J Forensic Sci.* Jul 1986;31(3):1154-1158.

33. Fatalities resulting from sulfuryl fluoride exposure after home fumigation--Virginia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Sep 18 1987;36(36):602-604, 609-611.

34. Schneir A, Clark RF, Kene M, Betten D. Systemic fluoride poisoning and death from inhalational exposure to sulfuryl fluoride. *Clin Toxicol (Phila).* Nov 2008;46(9):850-854.

35. Spyker DA, Gallanosa AG, Suratt PM. Health effects of acute carbon disulfide exposure. *J Toxicol Clin Toxicol.* Mar 1982;19(1):87-93.

36. Huang CC, Chu CC, Wu TN, Shih TS, Chu NS. Clinical course in patients with chronic carbon disulfide polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* May 2002;104(2):115-120.

37. Wilcosky TC, Tyroler HA. Mortality from heart disease among workers exposed to solvents. *J Occup Med.* Dec 1983;25(12):879-885.

38. Klemmer PJ, Harris AA. Carbon disulfide nephropathy. *Am J Kidney Dis.* Sep 2000;36(3):626-629.

39. Katira R, Elhence GP, Mehrotra ML, et al. A study of aluminum phosphide (AlP) poisoning with special reference to electrocardiographic changes. *J Assoc Physicians India.* Jul 1990;38(7):471-473.

40. Singh S, Singh D, Wig N, Jit I, Sharma BK. Aluminum phosphide ingestion--a clinicopathologic study. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(6):703-706.

41. Nath NS, Bahattacharya I, Tuck AG, Schlipalius DI, Ebert PR. Mechanisms of phosphine toxicity. *Journal of Toxicology.* 2011;Article ID 494168.

42. Singh RB, Singh RG, Singh U. Hypermagnesemia following aluminum phosphide poisoning. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* Feb 1991;29(2):82-85.

43. Gupta S, Ahlawat SK. Aluminum phosphide poisoning--a review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33(1):19-24.

44. Johnson RP, Mellors JW. Arteriolization of venous blood gases: a clue to the diagnosis of cyanide poisoning. *J Emerg Med.* Sep-Oct 1988;6(5):401-404.

45. Yen D, Tsai J, Wang LM, et al. The clinical experience of acute cyanide poisoning. *Am J Emerg Med.* Sep 1995;13(5):524-528.

46. Dourson ML, Kohrman-Vincent MJ, Allen BC. Dose response assessment for effects of acute exposure to methyl isothiocyanate (MITC). *Regul Toxicol Pharmacol.* Nov 2010;58(2):181-188.

47. Zatuchni J, Hong K. Methyl bromide poisoning seen initially as psychosis. *Arch Neurol.* Aug 1981;38(8):529-530.

48. Ruprah M, Mant TG, Flanagan RJ. Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: implications for diagnosis and treatment. *Lancet.* May 4 1985;1(8436):1027-1029.

49. Anker AL, Smilkstein MJ. Acetaminophen. Concepts and controversies. *Emerg Med Clin North Am.* May 1994;12(2):335-349.

50. Chugh SN, Kamar P, Sharma A, Chugh K, Mittal A, Arora B. Magnesium status and parenteral magnesium sulphate therapy in acute aluminum phosphide intoxication. *Magnes Res.* Dec 1994;7(3-4):289-294.

51. Siwach SB, Singh P, Ahlawat S, Dua A, Sharma D. Serum & tissue magnesium content in patients of aluminium phosphide poisoning and critical evaluation of high dose magnesium sulphate therapy in reducing mortality. *J Assoc Physicians India.* Feb 1994;42(2):107-110.

52. Akorn. Cyanide Antidote Package For the Treatment of Cyanide Poisoning. In: Pharmaceuticals T, ed2009.

53. Ivankovich AD, Braverman B, Kanuru RP, Heyman HJ, Paulissian R. Cyanide antidotes and methods of their administration in dogs: a comparative study. *Anesthesiology.* Mar 1980;52(3):210-216.

54. Posner MA, Tobey RE, McElroy H. Hydroxocobalamin therapy of cyanide intoxication in guinea pigs. *Anesthesiology.* Feb 1976;44(2):157-160.

55. Rodgers GC, Jr., Condurache CT. Antidotes and treatments for chemical warfare/terrorism agents: an evidence-based review. *Clin Pharmacol Ther.* Sep 2010;88(3):318-327.

56. Myers RA, Schnitzer BM. Hyperbaric oxygen use. Update 1984. *Postgrad Med.* Oct 1984;76(5):83-86, 89-91, 94-85.

CAPÍTULO 18

Rodenticidas

Los venenos para roedores generalmente se agregan a los cebos (granos o pastas de sabor agradable destinados a fomentar el consumo). La seguridad para los animales y los humanos depende de la toxicidad de los agentes, la concentración del ingrediente activo en el cebo, la probabilidad de que una dosis tóxica sea consumida por especies a las que no está destinada y la bioacumulación y persistencia en los tejidos corporales. Los anticoagulantes de primera generación, por ejemplo, son razonablemente eficaces contra las plagas de roedores y son menos tóxicos que los anticoagulantes de segunda generación (consulte el análisis sobre los anticoagulantes de primera y segunda generación en la subsección *Cumarinas e indandionas* a continuación). Los roedores tienen más probabilidades que los animales domésticos o los humanos de consumir cantidades de cebo tratado que causen intoxicación. Sin embargo, la ingestión accidental por parte de niños pequeños o la ingestión intencional por parte de personas con intenciones suicidas es posible con cualquier veneno.

Cantidades muy pequeñas de rodenticidas extremadamente tóxicos (**fluoroacetato de sodio**, **fluoracetamida**, **estricnina**, **crimidina**, **fósforo amarillo**, **fosfuro de zinc** y **sulfato de talio**) pueden provocar una intoxicación grave e incluso mortal. El **colecalciferol** también es un agente altamente tóxico. Los **anticoagulantes**, las **indandionas** y la **escila roja** son menos peligrosos para los humanos y los animales domésticos. Algunos de los compuestos anticoagulantes más nuevos, denominados "anticoagulantes de segunda generación", pueden causar toxicidad humana en dosis mucho más bajas que los "anticoagulantes de primera generación"[1, 2, 3] convencionales y pueden bioacumularse en el hígado.[2]

El fósforo amarillo no se vende en Estados Unidos. El fosfuro de zinc todavía está registrado en Estados Unidos y se puede encontrar en las tiendas minoristas de este país. El sulfato de talio ya no está registrado para uso como pesticida, pero es utilizado por agencias gubernamentales y en pruebas de diagnóstico médico.

La estricnina y el fluoroacetato de sodio todavía se utilizan para el control de algunas plagas de mamíferos, como los coyotes, al igual que el cianuro (consulte el **Capítulo 17**, ***Fumigantes***, para obtener información sobre el cianuro). Solo se permite su uso a personal especialmente capacitado.

La crimidina y la fluoroacetamida ya no están registradas en Estados Unidos para su uso como pesticidas. La TETS está prohibida en todo el mundo.

CUMARINAS E INDANDIONAS

Toxicología

Los **anticoagulantes** (**warfarina** y compuestos relacionados, **cumarinas**, e **indandionas**) son los rodenticidas más utilizados en Estados Unidos. Si bien ha habido una modesta disminución en el número de exposiciones en 2008 en comparación con 1996, de 13 345 a 11 487, todavía representan el mayor número de exposiciones informadas a rodenticidas.[4,5] La absorción digestiva de estos tóxicos es eficiente.

Ciertos agentes de esta categoría se denominan "anticoagulantes de primera generación" o "de segunda generación". Los anticoagulantes de primera generación, como su nombre lo indica, se desarrollaron anteriormente (durante la Segunda Guerra Mundial) e incluían derivados de hidroxicumarina como warfarina, cumacloro y cumatetralil. Los anticoagulantes de segunda generación, a veces denominados "superwarfarinas", son generalmente más tóxicos. Estos incluyen bromodiolona, brodifacoum y difenacoum.

Las cumarinas y las indandionas inhiben la síntesis hepática de los factores de coagulación sanguínea dependientes de la vitamina K (II [protrombina] y VII, IX y X).

Cumarinas e indandionas

ASPECTOS DESTACADOS

Rodenticidas más utilizados en Estados Unidos

Absorción digestiva eficiente

Debilitan la coagulación sanguínea y la permeabilidad capilar.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Sangrado de nariz/encías, hematuria, melena, equimosis días después de la ingestión

Para las indandionas, dolor de cabeza, confusión, pérdida del conocimiento, convulsiones

Aumento de TP/IIN

TRATAMIENTO

Controle el TP y el IIN.

Administre vitamina K_1 según las pruebas de TP/IIN.

CONTRAINDICADO

Vitamina K_3 o K_4

El efecto antiprotrombina es el más conocido y es la base para la detección y evaluación de la intoxicación clínica. Los agentes también aumentan la permeabilidad de los capilares en todo el cuerpo, predisponiendo al animal a una hemorragia interna generalizada. Esto generalmente ocurre en el roedor después de varios días de ingestión de warfarina debido a las semividas prolongadas de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K,[1, 2] aunque una hemorragia letal puede ocurrir después de dosis más pequeñas de los compuestos modernos y más tóxicos.[2, 3]

Para identificar posibles efectos tóxicos de las cumarinas o indandionas, se mide el tiempo de protrombina (TP). La mayoría de los laboratorios informan que el TP se ajusta al índice internacional normalizado (IIN) para pacientes que toman medicamentos anticoagulantes. Por lo tanto, es posible que un laboratorio informe el TP o el IIN. El tiempo de protrombina prolongado (TP/IIN) debido a una dosis tóxica de cumarinas o indandionas puede ser evidente dentro de las 24 horas, pero generalmente alcanza un máximo en 36-72 horas.[2, 6, 7] El TP/IIN prolongado ocurre en respuesta a dosis mucho más bajas que las necesarias para causar hemorragia. Existe la preocupación de que los compuestos modernos más tóxicos, como brodifacoum y difenacoum, puedan causar intoxicación grave en mamíferos a los que no están destinados, incluidos los humanos, en dosis mucho más bajas. El **brodifacoum**, uno de los "anticoagulantes de segunda generación", es mucho más tóxico, en parte debido a una semivida más prolongada; una dosis de solo 1 mg en un adulto o de 0,014 mg/kg en un niño es suficiente para producir toxicidad.[2]

Se ha informado intoxicación sintomática, con síntomas prolongados debido a las semividas largas de los anticoagulantes de segunda generación, incluso con exposiciones únicas; sin embargo, estas suelen ser intencionales y son dosis grandes y únicas.[1] Debido a su toxicidad en relación con la warfarina, los pacientes pueden requerir dosis más altas de vitamina K y requerirán un control más prolongado de su TP. Un paciente requirió vitamina K durante varios meses después del alta.[8] Otro fue dado de alta del hospital con una mejoría clínica significativa y estudios de coagulación solo ligeramente elevados después de la ingestión de brodifacoum. Dos semanas y media después, este paciente se presentó en estado de coma y se encontró que tenía una hemorragia intracraneal masiva.[9] En situaciones de ingestión intencionada, es difícil saber si el paciente se está volviendo a exponer a la sustancia. Desde 1999, siguen apareciendo informes de casos individuales en la literatura médica. Casi todos son ingestiones suicidas, aunque hay informes ocasionales de ingestión subaguda intencional o síndrome de Münchhausen por poderes.[10, 11, 12, 13, 14, 15]

A diferencia de las ingestiones intencionadas tras intentos de suicidio, las ingestiones únicas accidentales son más comunes, especialmente cuando los niños pequeños ingieren unas pocas bolitas. La mayoría de estos incidentes no generaron una hemorragia significativa, y la mayoría de los pacientes no tuvieron un TP/IIN prolongado.[7, 16, 17] También se debe tener en cuenta que, a partir de junio de 2011, todos los productos de cebo rodenticida disponibles para la venta en el mercado de consumo residencial en Estados Unidos deben estar en forma de bloques (ya no se permiten gránulos ni cebos sueltos) y contenidos en una estación de cebo a prueba de manipulaciones. Además, desde 2011, los anticoagulantes de segunda generación (brodifacoum, bromadiolona, difenacoum, difetialona) no están permitidos en productos de consumo residencial.[18]

También se ha informado que la exposición dérmica a las indandionas de acción prolongada causa sangrado sintomático. Un paciente de 18 años presentó dolor de riñones y hematuria macroscópica después de la exposición dérmica a difacinona al 0,106 %.[19] Otro paciente tuvo hematuria después de la exposición a clorofacinona al 0,25 % en el torso.[20]

Los efectos clínicos de estos agentes suelen comenzar varios días después de la ingestión debido a la larga semivida de los factores. Las manifestaciones principales incluyen hemorragias nasales, encías sangrantes, hematuria, melena y equimosis extensas.[1, 2, 8, 9, 21] Los pacientes también pueden presentar síntomas de anemia, como fatiga y disnea de esfuerzo.[21] Si la intoxicación es grave, puede avanzar hasta el choque y la muerte del paciente.

A diferencia de los compuestos de cumarina, algunas indandionas causan síntomas y signos de lesión neurológica y cardiopulmonar en ratas de laboratorio. Estos provocan la muerte antes de que se produzca la hemorragia, lo que puede explicar la mayor toxicidad de las indandionas en roedores.

En varios casos de intoxicaciones en humanos, algunos de los signos de presentación incluyeron dolor de cabeza, confusión, pérdida del conocimiento y convulsiones. Se descubrió que estos síntomas del SNC estaban relacionados con una hemorragia intracraneal.[22, 23] Se informó que otro paciente se presentó en estado de coma. Tuvo una hemorragia intraabdominal grave sin hemorragia intracraneal y finalmente se recuperó.[24]

Confirmación de la intoxicación

La intoxicación por cumarina o indandiona provoca un aumento del TP/IIN como resultado de una reducción de la concentración plasmática de protrombina. Esta es una prueba fiable para la absorción de dosis fisiológicamente significativas. La reducción detectable de la protrombina ocurre dentro de las 24-48 horas posteriores a la ingestión y persiste durante 1-3 semanas.[2, 6, 7] Los niveles sanguíneos de los anticoagulantes de segunda generación se pueden medir; sin embargo, la prueba no está disponible enseguida ni ayuda en las decisiones de tratamiento inmediatas como lo hacen el TP o el IIN.[21]

Tratamiento de la toxicosis por anticoagulante

Si la cantidad de agente ingerido con seguridad no fue más que unos pocos bocados de cebo tratado con cumarina o indandiona, o un solo bocado de cebo tratado con los compuestos más tóxicos brodifacoum o bromadiolona, el tratamiento médico probablemente sea innecesario. De lo contrario:

1. Si hay una cantidad desconocida o una ingestión deliberada, evalúe el TP/IIN al inicio y luego diariamente. Si bien los efectos anticoagulantes de las cumarinas pueden notarse dentro de las 12-24 horas posteriores a la ingestión, algunos agentes como el brodifacoum pueden no mostrar una elevación hasta 48 horas después de la ingestión, si es que ocurre.[7] Un TP/IIN normal 48-72 horas después de la ingestión hace que un episodio de sangrado significativo sea muy improbable.

2. Administre fitonadiona (vitamina K_1) por vía oral para proteger contra el efecto anticoagulante de estos rodenticidas, prácticamente sin riesgo para el paciente. La indicación de vitamina K_1 en estos pacientes son las pruebas de laboratorio (TP/IIN elevados) de anticoagulación excesiva después de la ingestión. No se recomienda empíricamente después de la ingestión. Por un lado, las pruebas de laboratorio pueden indicar que no es necesaria. Sin embargo, lo más importante es que la administración de vitamina K_1 antes de la elevación del TP/IIN puede retrasar los valores de laboratorio anormales y puede pasarse por alto la gravedad de la ingestión.

   PRECAUCIÓN: ***Se requiere fitonadiona, específicamente. Ni la vitamina K_3 (menadiona, Hykinone) ni la vitamina K_4 (menadiol) son antídotos para estos anticoagulantes. Estos deben ser metabolizados por el hígado para activar la vitamina K, y con la posibilidad de provocar una hemorragia significativa, la función hepática puede verse afectada. No fueron eficaces como antídotos en intoxicaciones anteriores.***[22, 25]

3. Si es posible, administre vitamina K_1 por vía oral. Si bien la vitamina K_1 se puede administrar por vía oral, subcutánea (SC), intramuscular (IM) e intravenosa (IV), se prefiere el uso oral debido a su buen perfil de eventos adversos. Se han notificado reacciones anafilactoides que provocaron la muerte por vía intravenosa; por lo tanto, las vías intravenosas deben restringirse a aquellos pacientes que están críticamente enfermos y no pueden recibirla por ninguna otra vía. El uso IM o SC puede provocar un hematoma significativo en pacientes anticoagulados, y nuevamente, el uso de estas vías debe reservarse para aquellos pacientes que no pueden tomar vitamina K_1 por vía oral.

Cumarinas e indandionas
PRODUCTOS COMERCIALES

Anticoagulantes

brodifacoum (Havoc, Talon)

bromadiolona (Contrac, Maki)

cumacloro

cumatetralilo

difenacoum

difetialona

warfarina (Cov-R-Tox, Liqua-Tox)

Indandionas

clorofacinona (Rozol)

difacinona (difacina, Ditrac, Ramik, Tomcat)

Pivalyn (Pival)

radiona

Rodenticidas inorgánicos

PRODUCTOS COMERCIALES

fósforo amarillo

fosfuro de zinc

sulfato de talio

4. Comience la dosificación con vitamina K_1. La dosificación puede ser variable y depender del nivel de anticoagulación y del agente ingerido. La dosis inicial habitual es:

Dosis de vitamina K_1

- ***Adultos: 10-50 mg por vía oral, 2-4 veces al día.***
- ***Niños: 5-10 mg (o 0,4 mg/kg/dosis) por vía oral, 2-4 veces por día.***

5. Controle el TP y el IIN para determinar la respuesta a la vitamina K_1, y una vez que disminuyan, las dosis pueden reducirse en consecuencia. Los pacientes que ingieren grandes cantidades, en particular de compuestos de superwarfarina, probablemente tendrán un período muy prolongado de disminución de la actividad de la protrombina. Es posible que los pacientes necesiten tratamiento durante 3 o 4 meses.[8, 9]

6. Con la ingestión de ciertos agentes como los anticoagulantes de segunda generación, inicialmente se han necesitado dosis muy grandes de vitamina K_1, entre 100 mg y 400 mg, para revertir la anticoagulación.[6, 26] Estas grandes dosis pueden ser necesarias desde semanas hasta meses, dependiendo del grado de ingestión y anticoagulación. Controle de cerca a los pacientes para asegurarse de que estén tomando vitamina K_1 y de que no se vuelvan a exponer deliberadamente.

7. Administre a los pacientes que presenten sangrado activo plasma fresco congelado o sangre total al mismo tiempo que reciban vitamina K_1. Esto retardará el sangrado hasta que la vitamina K_1 tenga tiempo de reponer los factores faltantes.

RODENTICIDAS INORGÁNICOS

Toxicología

El **fósforo amarillo** es un agente corrosivo que daña todos los tejidos con los que entra en contacto, que incluyen la piel y el epitelio digestivo. Un compuesto similar, el **fósforo blanco**, se utiliza como agente explosivo en municiones y fuegos artificiales, y algunos informes recientes de toxicidad provienen de esta fuente.[27, 28] La piel está sujeta a quemaduras graves por fósforo blanco, que pueden ser de tercer grado y requerir injertos.[27]

Los síntomas iniciales de la ingestión de fósforo amarillo generalmente reflejan una lesión de la mucosa y ocurren entre unos minutos y 24 horas después de la ingestión. Los primeros síntomas incluyen vómitos intensos y ardor en la garganta, el pecho y el abdomen. La emesis puede ser sanguinolenta (roja, marrón o negra)[29] y en ocasiones puede tener olor a ajo.[30, 31, 32] En algunos casos, los signos del sistema nervioso central, como letargo, inquietud e irritabilidad, son los primeros síntomas seguidos de síntomas de lesión digestiva. En casos de ingestión grave, pueden producirse choque y paro cardiorrespiratorio que provocan la muerte en cuestión de horas.[31]

Si el paciente sobrevive a los efectos tóxicos iniciales, puede haber una segunda etapa, caracterizada por un período de aparente mejoría que puede durar unas horas o días, aunque no siempre es así.[29] En casos de intoxicación grave, sobreviene una tercera etapa de toxicidad con signos sistémicos que indican lesión grave del hígado, el miocardio y el cerebro. Las náuseas y los vómitos reaparecen. Se produce una hepatitis tóxica grave con transaminasas hepáticas elevadas e ictericia con elevación de los niveles de bilirrubina total y directa.[29, 32, 33] También se ha informado neutropenia.[34] Puede desarrollarse choque hipovolémico y miocarditis tóxica. La lesión cerebral se manifiesta a través de convulsiones, delirio y coma. El coma puede deberse a hiperamoniaquemia provocada por insuficiencia hepática grave.[32, 33]

Por lo general, se desarrolla insuficiencia renal anúrica debido al choque y a los efectos tóxicos de los productos de fósforo y la acumulación de bilirrubina en los túbulos renales. La tasa de mortalidad por intoxicación provocada por fósforo puede llegar al 50 %.[29]

El **fosfuro de zinc** es mucho menos corrosivo para la piel y las mucosas que el fósforo amarillo. Tanto el fosfuro de zinc como el fosfuro de aluminio (usado a menudo como fumigante) pueden ser muy tóxicos después de su ingestión, aunque la ingestión de fosfuro de zinc es relativamente menos común que su contraparte de aluminio.[35] En términos de toxicidad tras la ingestión, se cree que la fosfina se libera del fosfuro metálico tras el contacto con fluidos en el tubo digestivo.[35] Si bien el efecto emético del zinc liberado en el intestino puede proporcionar una medida de protección para los humanos, se han informado casos de ingestión mortal de fosfuro de zinc.[36, 37] Las náuseas y los vómitos, la agitación, los escalofríos, la opresión torácica, la disnea, y la tos pueden avanzar a edema pulmonar. Estos síntomas, así como la toxicidad sistémica, pueden retrasarse o presentarse después del examen benigno inicial. Los pacientes enfrentan muchas de las mismas toxicidades sistémicas que se encuentran con el fósforo amarillo, incluidos insuficiencia hepática con ictericia y hemorragia, delirio, convulsiones y coma (por encefalopatía tóxica), tetania por hipocalcemia, y anuria por daño tubular renal. También se producen arritmias ventriculares por miocardiopatía y choque, que son otra causa común de muerte.[30, 38] Se ha informado además hipoglucemia grave, que también se cree que es de origen hepático por inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis.[38, 39] (Por el contrario, se ha informado hiperglucemia después de la ingestión del fumigante fosfuro de aluminio).[40] La inhalación de gas fosfina por el uso inadecuado de rodenticidas de fosfuro ha provocado edema pulmonar, lesión miocárdica y afectación multisistémica.[41] Para obtener más información sobre los efectos de la intoxicación por gas fosfina, consulte la sección sobre fosfuro de aluminio en el **Capítulo 17**, ***Fumigantes***.

El **sulfato de talio** se absorbe bien en el intestino y a través de la piel. Presenta un volumen de distribución muy grande y se distribuye principalmente en el riñón y el hígado, los cuales participan en la excreción de talio. La mayor parte del talio que se transmite por la sangre se encuentra en los glóbulos rojos. Se cree que el talio ejerce sus efectos tóxicos compitiendo con el potasio intracelular e interfiriendo con las reacciones enzimáticas intracelulares.[42] La semivida de eliminación de la sangre en el humano adulto es de aproximadamente 1,9 días. La mayoría de los autores informan que la LD_{50} en humanos es entre 10 y 15 mg/kg.[43]

A diferencia de otros rodenticidas inorgánicos como el fósforo amarillo y el fosfuro de zinc, la intoxicación por talio por lo general tiene un inicio más insidioso con una amplia variedad de manifestaciones tóxicas. El sistema nervioso central, así como los sistemas digestivo, cardiovascular, renal y tegumentario, se ven afectados de manera destacada por la ingesta tóxica de talio. Los primeros síntomas incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea con sangre, estomatitis, salivación e íleo. Pueden producirse niveles elevados de enzimas hepáticas, lo que indica daño tisular. También pueden ocurrir proteinuria y hematuria. Otros pacientes experimentan signos de toxicidad del sistema nervioso central, como dolor de cabeza, letargo, debilidad muscular o incluso parálisis, pérdida de reflejos tendinosos profundos, parestesias, temblores, ptosis y ataxia. Estos signos y síntomas suelen aparecer desde varios días hasta más de una semana después de la exposición.[42, 43, 44] Las parestesias extremadamente dolorosas, ya sea en presencia o ausencia de signos digestivos, pueden ser el síntoma de presentación principal.[42, 45, 46, 47] Los movimientos mioclónicos, las convulsiones, el delirio y el coma reflejan una afectación neurológica más grave.

Los efectos cardiovasculares incluyen hipotensión, debida al menos en parte a una miocardiopatía tóxica, isquemia miocárdica y arritmias ventriculares.[48] La hipertensión ocurre más tarde y probablemente sea resultado de la vasoconstricción arterial periférica. Los pacientes también pueden desarrollar edema alveolar y formación de membrana hialina en los pulmones, lo que coincide con un diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda.[48] La muerte por intoxicación por talio puede ser causada por insuficiencia respiratoria o colapso cardiovascular.[47, 48] La absorción de dosis no letales de talio ha causado neuropatías y paresias dolorosas y prolongadas, atrofia del nervio óptico, ataxia persistente, demencia, convulsiones, y coma.[45]

Fósforo

ASPECTOS DESTACADOS

Las intoxicaciones por fósforo suelen ser mortales.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

El fósforo amarillo suele provocar lesiones en las mucosas, emesis y ardor de garganta.

TRATAMIENTO

Descontamine la piel usando EPP.

Tratamiento de apoyo

Controle la albúmina, la glucosa y el sedimento en orina.

Controle la fosfatasa alcalina sérica, LDH, ALT, AST, el tiempo de protrombina y la bilirrubina.

CONTRAINDICADO

Inducción de la emesis

Lavado de permanganato de potasio

Fosfuro de zinc

ASPECTOS DESTACADOS

Menos corrosivo que el fósforo amarillo

Puede ser muy tóxico después de la ingestión.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Náuseas, vómitos, agitación, escalofríos, tos

TRATAMIENTO

Tratamiento de apoyo

Controle las vías respiratorias.

Considere la descontaminación digestiva.

La alopecia es una característica bastante constante de la intoxicación por talio que puede ser útil para diagnosticar un caso de intoxicación crónica. Dado que ocurre 2 semanas o más después del inicio de los síntomas agudos, no es útil desde el punto de vista diagnóstico en las primeras etapas de la presentación.[42, 43, 45, 49]

Confirmación de la intoxicación

El fósforo y los fosfuros a veces imparten un olor desagradable a pescado podrido en el vómito, las heces y el aliento. La luminiscencia del vómito o las heces es una característica ocasional de la ingestión de fósforo. En algunos casos, se producen hiperfosfatemia e hipocalcemia, pero no son hallazgos sistemáticos.

El talio se puede medir en suero, sangre total, orina y cabello. El método de diagnóstico más fiable se considera la excreción de orina de 24 horas. Se ha informado que los valores en personas no expuestas son inferiores a 10 µg/l durante 24 horas.[43, 46, 47, 48, 49, 50] La excreción urinaria entre 10 y 20 mg/l indica una intoxicación grave.[46, 47, 48, 50] Es probable que el análisis del cabello sea útil solo para establecer una absorción previa prolongada. Las concentraciones séricas normales son inferiores a 2 µg/l.[47, 50] Los niveles de talio en sangre total superiores a 100 µg/dl indican intoxicación.[51]

Tratamiento de la toxicosis por fósforo amarillo

1. Cepille o raspe el fósforo no adherente de la piel. Lave las quemaduras de la piel con abundante cantidad de agua. Asegúrese de que se hayan eliminado todas las partículas de fósforo. Si el área quemada está infectada, cúbrala con una crema antimicrobiana.

2. Tenga especial cuidado para evitar su exposición y la del resto del personal sanitario cuando trate a un paciente intoxicado con fósforo amarillo. Si bien esto ocurre con la mayoría de las intoxicaciones por pesticidas, en el caso de la intoxicación por fósforo amarillo, se debe usar protección personal, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***, para evitar la contaminación secundaria y las quemaduras por partículas de fósforo en los fluidos corporales del paciente.

3. Proporcione tratamiento sintomático de apoyo. Las intoxicaciones por fósforo amarillo ingerido son extremadamente difíciles de controlar. Se debe establecer el control de las vías respiratorias antes de considerar la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**.

4. No induzca la emesis. Históricamente, se había recomendado el lavado con solución de permanganato de potasio para el tratamiento de la ingestión de fósforo; sin embargo, no hay pruebas suficientes de su eficacia. Este tratamiento no se recomienda debido a la naturaleza corrosiva del fósforo amarillo.

5. Trate a los pacientes con choque en una unidad de cuidados intensivos.

6. Controle la albúmina, la glucosa y el sedimento en orina para detectar una lesión renal temprana. La hemodiálisis extracorpórea será necesaria si se produce insuficiencia renal aguda, pero no mejora la excreción de fósforo. Controle el ECG para detectar deterioro del miocardio.

7. Controle la fosfatasa alcalina sérica, LDH, ALT, AST, el tiempo de protrombina y la bilirrubina para evaluar el daño hepático. Administre Aquamephyton^{R} (vitamina K_1) si el nivel de protrombina disminuye.

8. Administre analgésicos por vía parenteral para el dolor causado por las quemaduras.

Tratamiento de la intoxicación por fosfuro de zinc

1. Proporcione tratamiento sintomático de apoyo en un entorno de cuidados intensivos. No existe un antídoto específico para el tratamiento de la exposición a la fosfina, y las intoxicaciones por ingestión son extremadamente difíciles de controlar.

2. Establezca el control de las vías respiratorias antes de considerar la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

   PRECAUCIÓN: ***El gas fosfina altamente tóxico puede desprenderse de la emesis, el líquido de lavado y las heces de las víctimas de estos venenos. La habitación del paciente debe estar bien ventilada. Las personas que atiendan al paciente deberán utilizar guantes para evitar el contacto con el fósforo. Los proveedores de atención de la salud deben usar un equipo purificador de aire o un equipo respiratorio con suministro de aire, si están disponibles.***

3. Consulte la sección sobre el tratamiento de la intoxicación por fosfuro de aluminio en el **Capítulo 17**, ***Fumigantes***, para conocer el tratamiento específico para el gas fosfina.

Tratamiento de la toxicosis por sulfato de talio

1. Si se ingirió sulfato de talio menos de 1 hora antes, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Puede ser útil administrar varias dosis de carbón activado para aumentar la eliminación del talio.[46]

2. Administre soluciones de electrolitos y glucosa mediante infusión intravenosa para favorecer la excreción urinaria de talio mediante diuresis. Controle cuidadosamente el equilibrio de líquidos para garantizar que no se produzca una sobrecarga. Si se desarrolla un choque, trate al paciente en una unidad de cuidados intensivos.

3. Controle las convulsiones y los espasmos mioclónicos como se describe en el **Capítulo 3**.

4. Considere la hemodiálisis. Se ha utilizado en víctimas de intoxicaciones graves.[46, 50]

5. Utilice ferrocianuro férrico de potasio (azul de Prusia) por vía oral para mejorar la excreción fecal de talio mediante el intercambio de potasio por talio en el intestino. Está disponible en Estados Unidos como una preparación insoluble, principalmente para fines de intoxicación por talio y cesio radiactivos.[53] Sin embargo, a menudo se ha informado la terapia con azul de Prusia para intoxicaciones por rodenticidas.[42, 46, 50, 43]

Dosis de azul de Prusia

- ***Adultos y adolescentes mayores de 13 años: 3 g por vía oral, 3 veces al día.[53] Lamentablemente, no existe una dosis pediátrica establecida según el peso. La única guía disponible para la dosis por peso proviene de 2 casos de adultos en los que se informa el uso de 1 dosis de 250 mg/kg/día.[42, 54]***

Se han probado varios métodos para quelar o acelerar la eliminación del talio, y se determinó que son relativamente ineficaces o peligrosos. Los agentes quelantes no se recomiendan en caso de intoxicación por talio. Si bien se recomendó el cloruro de potasio, se informó que aumenta la toxicidad para el cerebro[45, 48] y no se ha demostrado que aumente la eliminación en algunos casos.[52]

Sulfato de talio

ASPECTOS DESTACADOS

Bien absorbido desde el intestino y a través de la piel

Distribuido principalmente en el riñón y el hígado

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Gran variedad de síntomas

Alopecia en casos crónicos

TRATAMIENTO

Considere la descontaminación digestiva.

Electrolitos intravenosos, glucosa

Administre azul de Prusia.

CONTRAINDICADO

Agentes quelantes

Cloruro de potasio

Tóxico metabólico multiorgánico grave

PRODUCTOS COMERCIALES

fluoroacetato de sodio, también conocido como "Compound 1080"

fluoroacetamida (suspendida)

estricnina

crimidina (Castrix, suspendida)

tetrametilendisulfotetramina (TETS)

TÓXICOS METABÓLICOS MULTIORGÁNICOS GRAVES

Toxicología

El **fluoroacetato de sodio** y la **fluoroacetamida** se absorben fácilmente en el intestino, pero solo de forma limitada a través de la piel. El mecanismo tóxico es distinto del de las sales de fluoruro. Tres moléculas de fluoroacetato o fluoroacetamida se combinan en el hígado para formar una molécula de fluorocitrato, que envenena enzimas críticas del ciclo del ácido tricarboxílico (Krebs), bloqueando la respiración celular. El corazón, el cerebro y los riñones son los órganos más afectados. El efecto que provocan en el corazón son arritmias, que avanzan a fibrilación ventricular, que es una causa común de muerte. La acidosis metabólica, el choque, el desequilibrio electrolítico y la dificultad respiratoria son signos de mal pronóstico. La neurotoxicidad se expresa como violentas convulsiones tónico-clónicas, espasmos y rigidez muscular, que a veces no ocurren hasta horas después de la ingestión.[55]

La **estricnina** es una toxina natural (nuez vómica) que provoca convulsiones violentas por acción excitadora directa sobre las células del sistema nervioso central, principalmente la médula espinal. La muerte es causada por espasmos musculares del diafragma y de los intercostales torácicos inducidos por convulsiones, que provocan problemas respiratorios.[56, 57] Las convulsiones graves pueden causar rabdomiólisis, y la mioglobina liberada puede provocar insuficiencia renal. Otros síntomas pueden incluir rigidez muscular, dolor e hiperreflexia. Los pacientes generalmente están conscientes y orientados entre las convulsiones, lo que puede ser útil para hacer el diagnóstico en un evento convulsivo desconocido.[56, 57] Dado que la estricnina se absorbe y distribuye rápidamente, la aparición de los síntomas suele producirse entre 15 y 20 minutos después de la ingestión. La estricnina se detoxifica en el hígado. La semivida de residencia es de aproximadamente 10 horas en los humanos. Se informa que la dosis letal en adultos es entre 50 y 100 mg, aunque solo 15 mg pueden matar a un niño.[58]

La **crimidina** es un compuesto sintético de pirimidina clorada que inhibe la piridoxina (vitamina B_6). En las dosis adecuadas, provoca convulsiones violentas similares a las producidas por la estricnina. Los casos de intoxicación en humanos son muy raros, aunque se presentó uno en la literatura belga.[59]

La **tetrametilendisulfotetramina** (**TETS**) es un rodenticida convulsivo insípido e inodoro que es altamente tóxico, con una dosis letal estimada en adultos humanos de aproximadamente 7-10 mg. Actúa antagonizando el ácido g-aminobutírico (GABA). Está prohibida en todo el mundo desde 1984. Desafortunadamente, todavía está disponible a través de medios ilegales y se ha utilizado en intoxicaciones masivas en el pasado. En un caso reciente en la ciudad de Nueva York, se informaron convulsiones resistentes al tratamiento en un niño de 15 meses después de jugar con un polvo blanco para el control de roedores que los padres habían comprado en China. Las convulsiones comenzaron a los 15 minutos de la exposición y se volvieron resistentes al tratamiento. El paciente requirió intubación y ventilación mecánica durante 3 días. Después de recuperarse de las convulsiones agudas, se observó que tenía problemas neurológicos persistentes, como ceguera cortical, crisis de ausencia y retrasos graves en el desarrollo. Finalmente, mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas después de obtener resultados negativos para otros rodenticidas convulsivos bien conocidos y brometalina, el polvo se identificó como TETS.[60]

Confirmación de la intoxicación

Tanto la estricnina como la crimidina pueden detectarse en la sangre mediante cromatografía en capa fina de alta resolución.[61] Para la detección de estricnina en muestras pequeñas (de solo 0,1 ml), se ha descrito otro método que utiliza cromatografía líquida con detección por matriz de fotodiodos.[57, 61] Los niveles de estricnina que superan 1 mg/l pueden ser letales, aunque un paciente sobrevivió a una concentración sanguínea de 4,73 mg/l.[57, 62, 63, 64] Debido a la poca frecuencia de la intoxicación por crimidina, los niveles en sangre humana no se conocen bien. Es probable que estas pruebas solo estén disponibles en laboratorios especializados.

Tratamiento de la toxicosis por fluoroacetato de sodio y fluoroacetamida

Las intoxicaciones con estos compuestos se han producido casi en su totalidad como resultado de ingestiones accidentales y suicidas.

1. Si el paciente es atendido dentro de 1 hora de la exposición y no tiene convulsiones, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Si la víctima ya está convulsionando, controle las convulsiones antes de realizar lavado gástrico y purgación.

2. Controle las convulsiones como se describe en el **Capítulo 3**. La actividad convulsiva de estos compuestos puede ser tan grave que las dosis necesarias para controlar las convulsiones pueden paralizar la respiración. Por esta razón, además de la toxicidad cardíaca grave, estos pacientes deben ser tratados en un entorno de cuidados intensivos, con ventilación pulmonar asistida mecánicamente. Esto tiene la ventaja adicional de proteger las vías respiratorias de la aspiración de contenido gástrico regurgitado.

3. Trate a los pacientes en una unidad de cuidados intensivos, con especial atención a los líquidos, los electrolitos y el control cardiovascular.

4. Administre gluconato de calcio (solución al 10 %) lentamente por vía intravenosa para aliviar la hipocalcemia. Procure evitar la extravasación.

Dosis de gluconato de calcio

suministrado como 100 mg/ml (solución al 10 %)

- ***Adultos y niños mayores de 12 años: 10 ml de solución al 10 %, administrados lentamente por vía intravenosa. Repita según sea necesario.***
- ***Niños menores de 12 años: 200-500 mg/kg/24 h divididos cada 6 horas. En caso de paro cardíaco, 100/kg/dosis. Repita la dosis según sea necesario.***

La eficacia antídota del monoacetato de glicerol y del etanol observada en animales no ha sido demostrada en humanos. Estas terapias no se recomiendan en humanos.

Tratamiento de la toxicosis por estricnina, crimidina o TETS

La estricnina y la crimidina provocan convulsiones violentas poco después de la ingestión de dosis tóxicas. Probablemente, ambos tóxicos sean bien absorbidos por el carbón activado.

1. Controle las convulsiones como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Debido a la gravedad de la toxicidad de este veneno, los pacientes deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos, si es posible. Si el paciente se controla dentro de 1 hora después de la ingestión, está consciente y no tiene convulsiones, considere la descontaminación digestiva con carbón activado. Si las convulsiones ya comenzaron, se deben controlar antes de intentar la descontaminación.

2. Administre líquidos intravenosos para favorecer la excreción de los tóxicos absorbidos. La inclusión de bicarbonato de sodio en el líquido de infusión contrarresta la acidosis metabólica generada por las convulsiones provocadas por la estricnina.[64, 65, 66, 67, 68]

3. Evite la hemodiálisis y la hemoperfusión. Su eficacia no ha sido probada.

Tóxico metabólico multiorgánico grave

ASPECTOS DESTACADOS

El fluoroacetato de sodio y la fluoroacetamida se absorben fácilmente en el intestino.

La estricnina actúa sobre el SNC.

La crimidina inhibe la vitamina B_6.

La TETS antagoniza el GABA.

La TETS está prohibida en todo el mundo.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Fluoroacetato de sodio/fluoroacetamida

Bloquea la respiración celular.

Afecta el corazón, el cerebro y los riñones.

Arritmia cardíaca

Estricnina/crimidina

Convulsiones violentas

TETS

Convulsiones

TRATAMIENTO

Fluoroacetato de sodio/ fluoroacetamida

Controle las convulsiones.

Descontamine el tubo digestivo según corresponda.

Controle los líquidos, los electrolitos y el sistema cardiovascular.

Gluconato de calcio intravenoso

Estricnina/crimidina

Controle las convulsiones.

Descontamine el tubo digestivo según corresponda.

Líquidos intravenosos con bicarbonato de sodio

Considere la piridoxina.

TETS

Tratamiento de apoyo

Rodenticidas varios

PRODUCTOS COMERCIALES

escila roja (Dethdiet, Rodine; la escila roja dejó de registrarse para su uso como rodenticida en Estados Unidos).

colecalciferol (Quintox, Rampage)

brometalina

4. Considere la posibilidad de administrar piridoxina. Debido al mecanismo de toxicidad de la crimidina, se ha sugerido la piridoxina (vitamina B_6) para las convulsiones debidas a este convulsivo, aunque no hay informes de su uso en humanos.[69]

5. Proporcione tratamiento de apoyo para la intoxicación por TETS. Es probable que el paciente requiera cuidados intensivos para sobrevivir.

RODENTICIDAS VARIOS

La escila roja y el colecalciferol ya no están registrados como rodenticidas. La brometalina se utiliza ampliamente y está disponible en forma de estaciones de cebo y gránulos sueltos.

Toxicología

La **escila roja** es un rodenticida antiguo que consiste en las partes internas de una pequeña planta de col cultivada en los países del este del Mediterráneo. Las propiedades tóxicas probablemente se deben a los glucósidos cardioactivos. Por varias razones, es poco probable que se intoxiquen otros mamíferos además de los roedores: (1) la escila roja produce náuseas intensas, por lo que es poco probable que los animales que vomitan (los roedores no lo hacen) retengan el veneno; (2) el glucósido no se absorbe eficazmente en el intestino; y (3) el glucósido absorbido se excreta rápidamente. La inyección de glucósidos provoca efectos típicos de los digitálicos: alteraciones en la conducción del impulso cardíaco y arritmias.

El **colecalciferol** es la forma activada de la vitamina D (vitamina D_3). Aunque está registrada para su uso como rodenticida, la mayoría de las exposiciones tóxicas a la vitamina D se deben a la suplementación excesiva o la ingestión de multivitaminas. El efecto tóxico del colecalciferol es probablemente una combinación de acciones en el hígado, los riñones y posiblemente el miocardio, siendo las dos últimas toxicidades el resultado de la hipercalcemia. Los síntomas y signos de la hipercalcemia inducida por vitamina D en los humanos son fatiga, debilidad, dolor de cabeza y náuseas.[70] Pueden ocurrir poliuria, polidipsia, nefrocalcinosis, hipertensión y proteinuria como resultado de una lesión tubular renal aguda por hipercalcemia.[71, 72] La forma rodenticida del colecalciferol ha estado implicada en numerosas intoxicaciones de animales domésticos; sin embargo, no hay informes de toxicidad en la literatura médica publicada.

La **brometalina** es una neurotoxina que actúa desacoplando la fosforilación oxidativa, agotando así el trifosfato de adenosina (ATP). La pérdida resultante de ATP provoca la alteración de los canales de sodio y potasio, lo que causa edema cerebral y, finalmente, aumento de la presión intracraneal.[73] Las intoxicaciones en humanos son poco comunes, aunque hay una muerte informada en la literatura médica. Los síntomas son similares a los que pueden aparecer en las intoxicaciones de animales (perros y gatos), que incluyen cambios en el estado mental, estupor, coma y edema cerebral.[74, 75, 76, 77] Aunque no se informaron en estos ejemplos de casos, también pueden ocurrir convulsiones. El tratamiento para la intoxicación por brometalina es de apoyo, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. No se conocen antídotos.

Confirmación de la intoxicación

La intoxicación por colecalciferol se puede identificar por una concentración elevada de calcio (principalmente la fracción libre) en el suero. No existen pruebas generalmente disponibles para los demás rodenticidas o sus productos de biotransformación.

Tratamiento de la toxicosis por escila roja

Es poco probable que la escila roja cause intoxicación a menos que se ingiera en dosis sustanciales. El problema suele autocorregirse debido a su intenso efecto emético.

Si, por algún motivo, la escila se retiene, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Controle el estado cardíaco electrocardiográficamente.

Tratamiento de la toxicosis por colecalciferol

El colecalciferol en dosis altas puede provocar una intoxicación grave y la muerte. No se han informado intoxicaciones humanas por su uso como rodenticida, pero se han producido sobredosis de vitamina D en circunstancias clínicas. El tratamiento está dirigido a limitar la absorción digestiva, acelerar la excreción y contrarrestar el efecto hipercalcémico.

1. Si se ha ingerido colecalciferol 1 hora antes del tratamiento, considere la descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Puede ser beneficiosa la administración repetida de carbón activado a la mitad o más de la dosis inicial cada 2-4 horas.

2. Administre líquidos intravenosos (solución salina normal o glucosa al 5 %) en cantidades moderadas para apoyar los mecanismos excretores y la excreción. Controle el equilibrio de líquidos para evitar la sobrecarga y mida los electrolitos séricos periódicamente. Mida los niveles de calcio total e ionizado en la sangre 24 horas después de la ingestión de colecalciferol para determinar la gravedad del efecto tóxico. Controle la orina para detectar proteínas, glóbulos rojos y glóbulos blancos para evaluar la lesión renal. Los pacientes deben ser tratados en una unidad de cuidados intensivos con consulta nefrológica, si es posible.

3. Considere el uso de prednisona y glucocorticoides similares para reducir los niveles elevados de calcio en sangre. Aunque no se han evaluado la prednisona y los glucocorticoides en la sobredosis de colecalciferol, es posible que estos fármacos sean de utilidad.

Dosis de prednisona y glucocorticoides

- ***Aproximadamente 1 mg/kg/día, hasta un máximo de 20 mg/día.***

4. Considere administrar calcitonina (calcitonina de salmón, Calcimar). Este es un antídoto lógico para las acciones del colecalciferol, pero tiene un uso muy limitado en la intoxicación en humanos.[78] El gluconato de calcio para inyección intravenosa debe estar disponible inmediatamente si aparecen indicios de hipocalcemia (espasmo carpopedal, arritmias cardíacas).

Dosis de calcitonina

- ***En otras afecciones, la dosis habitual es de 4 unidades internacionales por kilogramo de peso corporal cada 12 horas, mediante inyección intramuscular o subcutánea, continuada durante 2-5 días. La dosis puede duplicarse si el efecto reductor del calcio no es suficiente. Consulte el prospecto para obtener instrucciones y advertencias adicionales.***

5. Considere la posibilidad de administrar colestiramina. Esta parece ser eficaz en el tratamiento de la toxicidad por vitamina D en animales,[79] pero tiene un uso muy limitado en humanos.[80, 81]

Rodenticidas varios

ASPECTOS DESTACADOS

Toxicidad de la escila roja probablemente debida a glucósidos cardioactivos

El colecalciferol es una forma activada de vitamina D_3.

La brometalina agota el ATP, alterando los canales de sodio y potasio.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Colecalciferol

Fatiga, debilidad, dolor de cabeza, náuseas

Brometalina

Cambios mentales, estupor, coma, edema cerebral

TRATAMIENTO

Escila roja

Considere la descontaminación digestiva si no hay emesis.

Control con ECG

Colecalciferol

Considere la descontaminación digestiva según corresponda.

Líquidos intravenosos

Considere el tratamiento con prednisona.

Considere el tratamiento con calcitonina.

Considere el tratamiento con colestiramina.

Brometalina

Apoyo; no se conoce antídoto.

Referencias

1. Katona B, Wason S. Superwarfarin poisoning. *J Emerg Med.* Nov-Dec 1989;7(6):627-631.
2. Huckle, KR, Hutson, DH and Warburton, PA. Elimination and accumulation of the rodenticide flocoumafen in rats following repeated oral administration. *Xenobiotica*, 1988:18(12): 1465-1479.
3. Mack RB. Not all rats have four legs. Superwarfarin poisoning. *N C Med J.* Nov 1994;55(11):554-556.
4. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* Dec 2009;47(10):911-1084.
5. Litovitz TL, Smilkstein M, Felberg L, Klein-Schwartz W, Berlin R, Morgan JL. 1996 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* Sep 1997;15(5):447-500.
6. Burucoa C, Mura P, Robert R, Boinot C, Bouquet S, Piriou A. Chlorophacinone intoxication. A biological and toxicological study. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1989;27(1-2):79-89.
7. Smolinske SC, Scherger DL, Kearns PS, Wruk KM, Kulig KW, Rumack BH. Superwarfarin poisoning in children: a prospective study. *Pediatrics.* Sep 1989;84(3):490-494.
8. Lipton RA, Klass EM. Human ingestion of a 'superwarfarin' rodenticide resulting in a prolonged anticoagulant effect. *JAMA.* Dec 7 1984;252(21):3004-3005.
9. Helmuth R, McCloskey D, Doedens D, Hawley D. Fatal ingestion of a brodifacoum-containing rodenticide. *Lab Med.* 1989;20:25-27.
10. Olmos V, Lopez CM. Brodifacoum poisoning with toxicokinetic data. *Clin Toxicol (Phila).* Jun-Aug 2007;45(5):487-489.
11. Palmer RB, Alakija P, de Baca JE, Nolte KB. Fatal brodifacoum rodenticide poisoning: autopsy and toxicologic findings. *J Forensic Sci.* Jul 1999;44(4):851-855.
12. Soubiron L, Hantson P, Michaux I, Lambert M, Mahieu P, Pringot J. Spontaneous haemoperitoneum from surreptitious ingestion of a rodenticide. *Eur J Emerg Med.* Dec 2000;7(4):305-307.
13. Spahr JE, Maul JS, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol.* Jul 2007;82(7):656-660.
14. Tahir M, Khan MF, Tourbaf K. Impending compartment syndrome and hemothorax after brodifacoum ingestion. *South Med J.* Dec 2008;101(12):1277.
15. Terneu S, Verhelst D, Thys F, Ketelslegers E, Hantson P, Wittebole X. An unusual cause of abdominal pain. *Acta Clin Belg.* Jul-Aug 2003;58(4):241-244.
16. Mullins ME, Brands CL, Daya MR. Unintentional pediatric superwarfarin exposures: do we really need a prothrombin time? *Pediatrics.* Feb 2000;105(2):402-404.
17. Shepherd G, Klein-Schwartz W, Anderson BD. Acute, unintentional pediatric brodifacoum ingestions. *Pediatr Emerg Care.* Jun 2002;18(3):174-178.
18. EPA. Cancellation Process for Certain Rodenticide Products. US Environmental Protection Agency website. http://www.epa.gov/pesticides/mice-and-rats/cancellation-process.html. Accessed 11-21-12.
19. Spiller HA, Gallenstein GL, Murphy MJ. Dermal absorption of a liquid diphacinone rodenticide causing coagulaopathy. *Vet Hum Toxicol.* Dec 2003;45(6):313-314.
20. Binks S, Davies P. Case of the month: "Oh! Drat!--A case of transcutaneous superwarfarin poisoning and its recurrent presentation". *Emerg Med J.* Apr 2007;24(4):307-308.
21. Norcross WA, Ganiats TG, Ralph LP, Seidel RG, Ikeda TS. Accidental poisoning by warfarin-contaminated herbal tea. *West J Med.* Jul 1993;159(1):80-82.

22. Kruse JA, Carlson RW. Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum. *Ann Emerg Med.* Mar 1992;21(3):331-336.

23. Ornstein DL, Lord KE, Yanofsky NN, Cornell CJ, Zacharski LR. Successful donation and transplantation of multiple organs after fatal poisoning with brodifacoum, a long-acting anticoagulant rodenticide: case report. *Transplantation.* Feb 15 1999;67(3):475-478.

24. Corke PJ. Superwarfarin (brodifacoum) poisoning. *Anaesth Intensive Care.* Dec 1997;25(6):707-709.

25. Murdoch DA. Prolonged anticoagulation in chlorphacinone poisoning. *Lancet.* Feb 12 1983;1(8320):355-356.

26. Hoffman RS, Smilkstein MJ, Goldfrank LR. Evaluation of coagulation factor abnormalities in long-acting anticoagulant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1988;26(3-4):233-248.

27. Frank M, Schmucker U, Nowotny T, Ekkernkamp A, Hinz P. Not all that glistens is gold: civilian white phosphorus burn injuries. *Am J Emerg Med.* Oct 2008;26(8):974 e973-975.

28. Santos O, Restrepo JC, Velasquez L, et al. Acute liver failure due to white phosphorus ingestion. *Ann Hepatol.* Apr-Jun 2009;8(2):162-165.

29. McCarron MM, Gaddis GP, Trotter AT. Acute yellow phosphorus poisoning from pesticide pastes. *Clin Toxicol.* Jun 1981;18(6):693-711.

30. Dipalma J. Human toxicity from rat poisons. *Amer Fam Physician.* 1981;24:186-189.

31. Simon FA, Pickering LK. Acute yellow phosphorus poisoning. "Smoking stool syndrome". *JAMA.* Mar 29 1976;235(13):1343-1344.

32. Elizabeth J, Kelkar PN, Weishali G. Yellow phosphorus poisoning - an unusual presentation. *J Assoc Physicians India.* May 1995;43(5):371-372.

33. Karanth S, Nayyar V. Rodenticide-induced hepatotoxicity. *J Assoc Physicians India.* Aug 2003;51:816-817.

34. Tafur AJ, Zapatier JA, Idrovo LA, Oliveros JW, Garces JC. Bone marrow toxicity after yellow phosphorus ingestion. *Emerg Med J.* Mar 2004;21(2):259-260.

35. Proudfoot AT. Aluminium and zinc phosphide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* Feb 2009;47(2):89-100.

36. Azoury M, Levin N. Identification of zinc phosphide in a falsely labeled rodenticide bait. *J Forensic Sci.* May 1998;43(3):693-695.

37. Orak M, Ustundag M, Sayhan MB. Severe metabolic acidosis secondary to zinc phosphide poisoning. *J Pak Med Assoc.* May 2008;58(5):289-290.

38. Patial RK, Bansal SK, Kashyap S, Sharma AK, Sharma B. Hypoglycaemia following zinc phosphide poisoning. *J Assoc Physicians India.* Apr 1990;38(4):306-307.

39. Frangides CY, Pneumatikos IA. Persistent severe hypoglycemia in acute zinc phosphide poisoning. *Intensive Care Med.* Feb 2002;28(2):223.

40. Mehrpour O, Alfred S, Shadnia S, et al. Hyperglycemia in acute aluminum phosphide poisoning as a potential prognostic factor. *Hum Exp Toxicol.* Jul 2008;27(7):591-595.

41. Schoonbroodt D, Guffens P, Jousten P, Ingels J, Grodos J. Acute phosphine poisoning? A case report and review. *Acta Clin Belg.* 1992;47(4):280-284.

42. Atsmon J, Taliansky E, Landau M, Neufeld MY. Thallium poisoning in Israel. *Am J Med Sci.* Nov 2000;320(5):327-330.

43. Mayfield S, Morgan D, Roberts R. Acute thallium poisoning in a 3-year old child. A case report. *Clin Ped.* 1983;23(8):461-462.

44. Fred HL, Accad MF. Abdominal pain, leg weakness, and alopecia in a teenage boy. *Hosp Pract (Minneap).* Apr 15 1997;32(4):69-70.

45. Bank WJ, Pleasure DE, Suzuki K, Nigro M, Katz R. Thallium poisoning. *Arch Neurol.* May 1972;26(5):456-464.

46. Meggs WJ, Hoffman RS, Shih RD, Weisman RS, Goldfrank LR. Thallium poisoning from maliciously contaminated food. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32(6):723-730.

47. Sharma AN, Nelson LS, Hoffman RS. Cerebrospinal fluid analysis in fatal thallium poisoning: evidence for delayed distribution into the central nervous system. *Am J Forensic Med Pathol.* Jun 2004;25(2):156-158.

48. Roby DS, Fein AM, Bennett RH, Morgan LS, Zatuchni J, Lippmann ML. Cardiopulmonary effects of acute thallium poisoning. *Chest.* Feb 1984;85(2):236-240.

49. Feldman J, Levisohn DR. Acute alopecia: clue to thallium toxicity. *Pediatr Dermatol.* Mar 1993;10(1):29-31.

50. Malbrain ML, Lambrecht GL, Zandijk E, et al. Treatment of severe thallium intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(1):97-100.

51. Thallium. Micromedex 2.0. Thomson Reuters; 2011. http://www.thomsonhc.com/ Accessed January 3, 2011.

52. Koshy KM, Lovejoy FH, Jr. Thallium ingestion with survival: ineffectiveness of peritoneal dialysis and potassium chloride diuresis. *Clin Toxicol.* May 1981;18(5):521-525.

53. Thompson DF, Callen ED. Soluble or insoluble prussian blue for radiocesium and thallium poisoning? *Ann Pharmacother.* Sep 2004;38(9):1509-1514.

54. DeBacker W, Zachee P, Verpooten GA, Majelyne W, Vanheule A, DeBroe ME. Thallium intoxication treated with combined hemoperfusion-hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982;19:259-264.

55. Chi CH, Chen KW, Chan SH, Wu MH, Huang JJ. Clinical presentation and prognostic factors in sodium monofluoroacetate intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(6):707-712.

56. Santhosh GJ, Joseph W, Thomas M. Strychnine poisoning. *J Assoc Physicians India.* Jul 2003;51:739-740.

57. Duverneuil C, de la Grandmaison GL, de Mazancourt P, Alvarez JC. Liquid chromatography/photodiode array detection for determination of strychnine in blood: a fatal case report. *Forensic Sci Int.* Apr 20 2004;141(1):17-21.

58. Benomran FA, Henry JD. Homicide by strychnine poisoning. *Med Sci Law.* Jul 1996;36(3):271-273.

59. Besnard T, Sadeg N, Ricart N, et al. Serial determination of crimidine by HPLC/SE/SM in a patient ingesting a "mouse trap". *Acta Clin Belg Suppl.* 2002(1):8-11.

60. Barrueto F, Jr., Furdyna PM, Hoffman RS, Hoffman RJ, Nelson LS. Status epilepticus from an illegally imported Chinese rodenticide: "tetramine". *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(7):991-994.

61. De Saqui-Sannes P, Nups P, Le Bars P, Burgat V. Evaluation of an HPTLC method for the determination of strychnine and crimidine in biological samples. *J Anal Toxicol.* May-Jun 1996;20(3):185-188.

62. Marques EP, Gil F, Proenga P, et al. Analytical method for the determination of strychnine in tissues by gas chromatography/mass spectrometry: two case reports. *Forensic Sci Int.* May 15 2000;110(2):145-152.

63. Perper JA. Fatal strychnine poisoning--a case report and review of the literature. *J Forensic Sci.* Oct 1985;30(4):1248-1255.

64. Wood D, Webster E, Martinez D, Dargan P, Jones A. Case report: Survival after deliberate strychnine self-poisoning, with toxicokinetic data. *Crit Care.* Oct 2002;6(5):456-459.

65. Shadnia S, Moiensadat M, Abdollahi M. A case of acute strychnine poisoning. *Vet Hum Toxicol.* Apr 2004;46(2):76-79.

66. Dittrich K, Bayer MJ, Wanke LA. A case of fatal strychnine poisoning. *J Emerg Med.* 1984;1(4):327-330.

67. Edmunds M, Sheehan TM, van't Hoff W. Strychnine poisoning: clinical and toxicological observations on a non-fatal case. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24(3):245-255.

68. Boyd RE, Brennan PT, Deng JF, Rochester DF, Spyker DA. Strychnine poisoning. Recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia, and rhabdomyolysis. *Am J Med.* Mar 1983;74(3):507-512.

69. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. *Eur J Emerg Med.* Apr 2005;12(2):78-85.

70. Vieth R, Pinto TR, Reen BS, Wong MM. Vitamin D poisoning by table sugar. *Lancet.* Feb 23 2002;359(9307):672.

71. Jehle DR, Keller F, Schwarz A, Jehle PM. Hypercalcemia-induced renal insufficiency during therapy with dihydrotachysterol. *J Med.* 1999;30(1-2):39-50.

72. Titan SM, Callas SH, Uip DE, Kalil-Filho R, PC AG. Acute renal failure and hypercalcemia in an athletic young man. *Clin Nephrol.* Apr 2009;71(4):445-447.

73. van Lier RB, Cherry LD. The toxicity and mechanism of action of bromethalin: a new single-feeding rodenticide. *Fundam Appl Toxicol.* Nov 1988;11(4):664-672.

74. Pasquale-Styles MA, Sochaski MA, Dorman DC, Krell WS, Shah AK, Schmidt CJ. Fatal bromethalin poisoning. *J Forensic Sci.* Sep 2006;51(5):1154-1157.

75. Dorman DC, Simon J, Harlin KA, Buck WB. Diagnosis of bromethalin toxicosis in the dog. *J Vet Diagn Invest.* Apr 1990;2(2):123-128.

76. Martin T, Johnson B. A suspected case of bromethalin toxicity in a domestic cat. *Vet Hum Toxicol.* Jun 1989;31(3):239-240.

77. Dorman DC, Parker AJ, Dye JA, Buck WB. Bromethalin neurotoxicosis in the cat. *Prog Vet Neurol.* 1990;1:189-196.

78. Buckle RM, Gamlen TR, Pullen IM. Vitamin D intoxication treated with porcine calcitonin. *Br Med J.* Jul 22 1972;3(5820):205-207.

79. Queener SF, Bell NH. Treatment of experimental vitamin d3 intoxication in the rat with cholestyramine. *Clin Res.* 1976;24:583A.

80. Jibani M, Hodges NH. Prolonged hypercalcaemia after industrial exposure to vitamin D3. *Br Med J (Clin Res Ed).* Mar 9 1985;290(6470):748-749.

81. Thomson RB, Johnson JK. Another family with acute vitamin D intoxication: another cause of familial hypercalcaemia. *Postgrad Med J.* 1986;62:1025-1028.

4-aminopiridina

PRODUCTOS COMERCIALES

Avitrol

ASPECTOS DESTACADOS

Tóxica para todos los vertebrados

Se utiliza como repelente de aves en cebos de cereales o en formulaciones de azúcar en polvo.

Se absorbe rápidamente en el intestino y menos en la piel.

Mejora la transmisión colinérgica en el sistema nervioso.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Espasmos musculares graves

Malestar abdominal informado, náuseas, vómitos, debilidad, mareos, diaforesis

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva.

Controle las convulsiones.

Trate los espasmos graves en la UCI.

Líquidos intravenosos si es necesario

CAPÍTULO 19

Pesticidas, sinergistas, disolventes y adyuvantes varios

PESTICIDAS VARIOS

4-aminopiridina

Toxicología

La 4-aminopiridina es un polvo blanco altamente tóxico que se utiliza como repelente de aves. Funciona de tal manera que cuando 1 o 2 pájaros se enferman gravemente, sus gritos de angustia alertan a los pájaros restantes.[1] Es tóxica para todos los vertebrados.[2] Generalmente, se agrega a los cebos de granos en una concentración del 0,5-3,0 %, pero existen concentrados del 25 y 50 % en azúcar en polvo. La LD_{50} en aves es de entre 1 mg/kg y 8 mg/kg.[1] La información sobre la exposición humana proviene de su uso como fármaco en investigación en el tratamiento de la esclerosis múltiple.[3, 4] Se absorbe rápidamente en el intestino y con menor eficacia a través de la piel. El principal mecanismo de toxicidad es la mejora de la transmisión colinérgica en el sistema nervioso mediante la liberación de acetilcolina tanto a nivel central como periférico. Debido al aumento de la transmisión en las intersecciones neuromusculares, los espasmos musculares graves pueden ser una de las principales manifestaciones de toxicidad.[3] La 4-aminopiridina se metaboliza y excreta rápidamente.

No se han producido intoxicaciones en humanos como resultado del uso normal, pero se han informado efectos tóxicos después de la ingestión intencional. En un informe de ingestión de aproximadamente 60 mg, los pacientes experimentaron malestar abdominal inmediato, náuseas y vómitos, debilidad, mareos, y sudoración profusa. Uno de ellos desarrolló una convulsión tónico-clónica que requirió apoyo respiratorio. También ocurrió acidosis en esos casos.[2] Los mareos y las alteraciones de la marcha son otros de los hallazgos informados. Como se vio anteriormente, también pueden ocurrir convulsiones y ser graves, aunque el resultado habitual ha sido la recuperación con terapia de apoyo y soporte respiratorio.[2, 3, 4]

Tratamiento de la toxicosis por 4-aminopiridina

1. Descontamine la piel con agua y jabón, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, se debe obtener tratamiento médico especializado en un centro de atención médica.

2. En caso de ingestión, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**.

3. Controle las convulsiones con benzodiazepinas. Consulte el **Capítulo 3** para conocer los medicamentos y los esquemas posológicos específicos.

4. Trate los espasmos musculares graves que puedan ocurrir con este agente con bloqueo neuromuscular en una unidad de cuidados intensivos.[2]

5. Trate la deshidratación con líquidos intravenosos si no se pueden retener los líquidos por vía oral.

Cianamida cálcica

Este compuesto sintético se comercializa en forma de gránulos que contienen un 44 % de cianamida cálcica, que genera un 19,5 % de nitrógeno. Se incorpora al suelo para servir como fertilizante, fungicida y herbicida. En contacto con el agua, especialmente en condiciones ácidas, se libera cianamida de hidrógeno. La cianamida de hidrógeno es un sólido con una presión de vapor considerable. Tiene propiedades tóxicas totalmente diferentes a las del cianuro y no se degrada a cianuro.

Toxicología

Mientras que el ingrediente inicial, la **cianamida cálcica**, solo irrita de manera moderada la piel, el subproducto cianamida de hidrógeno es gravemente irritante y cáustico para la piel. Después de la exposición, se han producido lesiones dérmicas y mucosas en la boca, la lengua y la parte superior del esófago. Se han informado casos de dermatitis de contacto que se manifiesta por exfoliación. Los demás síntomas incluyen fiebre, prurito, anorexia, insomnio y malestar.[5] También se ha descrito liquen plano.[6] Si la cianamida de hidrógeno se inhala, puede resultar muy irritante para las membranas mucosas.[7] Se han producido intoxicaciones sistémicas tras la inhalación de cianamida de hidrógeno y la ingestión de la sal. Las manifestaciones de intoxicación sistémica incluyen rubor, dolor de cabeza, vértigo, disnea, taquicardia e hipotensión, que a veces avanzan a choque.[7]

La cianamida es un inhibidor de la acetaldehído deshidrogenasa; por lo tanto, al igual que con el disulfiram (Antabuse), la ingestión de alcohol puede empeorar significativamente los efectos tóxicos.[8] Se ha utilizado una forma farmacéutica de cianamida cálcica en la terapia de aversión al alcohol, y un paciente tratado con esta experimentó neuropatía periférica.[9] Se informó que el uso prolongado de cianamida causa daño hepatocelular.[10]

Tratamiento de la toxicosis por cianamida

1. Descontamine la piel con agua y jabón, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, se debe obtener tratamiento médico especializado en un centro de atención médica.
2. En caso de ingestión, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**.
3. Si se produce hipotensión, proporcione cuidados de apoyo, incluidos líquidos intravenosos. Si es grave, el paciente puede necesitar vasopresores y tratamiento en cuidados intensivos.[11]

Creosota

La creosota es un conservante de la madera que está registrada como pesticida de uso restringido, lo que limita su uso a sitios no residenciales y requiere estrictas normas de protección de los trabajadores. La creosota se registró por primera vez en 1948. Anteriormente, se utilizó como baño y desinfectante para animales, pero en la actualidad, solo está registrada para su uso en productos industriales de alta resistencia tratados a presión, como durmientes de ferrocarril y postes de servicios públicos.[12]

Toxicología

La **creosota** se obtiene por destilación del alquitrán que se forma al calentar madera o carbón en ausencia de oxígeno. Se purifica mediante extracción en aceites. La creosota de la madera se compone de compuestos fenólicos cáusticos, principalmente guaiacol (metoxifenol) y cresol (metilfenol).

Cianamida cálcica

PRODUCTOS COMERCIALES

cianamida

nitrolima (suspendida)

ASPECTOS DESTACADOS

Comercializada como gránulos multifunción

El subproducto cianamida de hidrógeno es un irritante grave para la piel.

El alcohol puede empeorar los efectos tóxicos.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Lesiones en boca, lengua y parte superior del esófago

Posible dermatitis de contacto con exfoliación

Fiebre, prurito, anorexia, insomnio, malestar

Sistémicos: rubor, dolor de cabeza, vértigo, disnea, taquicardia, hipotensión

TRATAMIENTO

Descontamine piel, ojos y tubo digestivo según corresponda.

Cuidados de apoyo, líquidos intravenosos para la hipotensión

Creosota
ASPECTOS DESTACADOS

Pesticida de uso restringido

Se utiliza únicamente en madera industrial tratada a presión y de alta resistencia.

Irritante para piel, ojos y membrana mucosa

Absorbida por intestino y pulmón

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación de la piel, posibles erupciones, pigmentación

Lesiones digestivas, dolor

Sistémicos: salivación, vómitos, disnea, dolor de cabeza, mareos, pérdida del reflejo pupilar, cianosis, hipotermia, convulsiones, coma

Orina oscura y "ahumada"

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva con precaución.

Puede estar indicado el apoyo en la UCI.

La creosota derivada del carbón contiene, además, un poco de fenol, piridina y piridinol. Gran parte de la exposición humana se produce en forma de diversos compuestos fenólicos. Algunos compuestos fenólicos como el cresol también se utilizan como desinfectantes. Encontrará más información sobre la toxicidad de estos compuestos en el **Capítulo 20**, ***Desinfectantes***. La creosota es cancerígena en animales, y las pruebas epidemiológicas han sugerido una asociación con algunos cánceres en humanos. Esto se analiza en el **Capítulo 21**, ***Efectos crónicos***.

La creosota es irritante para la piel, los ojos y las membranas mucosas. Los trabajadores que están en contacto con creosota técnica o con maderas tratadas desarrollan a veces irritación de la piel, erupciones vesiculares o papulares, pigmentación dérmica, y ocasionalmente, gangrena y cáncer de piel.[13] Se ha informado fotosensibilización. La contaminación ocular han provocado conjuntivitis y queratitis, que en ocasiones provocan cicatrices en la córnea.[14] Los componentes de la creosota se absorben eficientemente a través de la piel, pero muy raramente se han producido intoxicaciones sistémicas agudas después de la absorción dérmica.

La absorción intestinal de los compuestos fenólicos ingeridos se produce rápidamente, y puede haber una absorción significativa del vapor por los pulmones. Los conjugados de constituyentes fenólicos absorbidos se excretan principalmente por la orina. Los efectos tóxicos agudos son similares a los del desinfectante Lysol, pero la naturaleza corrosiva de la creosota es algo menor debido a la mayor dilución del fenol en la creosota.[15] La irritación del tubo digestivo, así como las lesiones de las mucosas, las úlceras esofágicas, el dolor abdominal, la encefalopatía tóxica y la lesión tubular renal, son los efectos principales después de la exposición a compuestos fenólicos por ingestión o inhalación.[16, 17, 18, 19, 20]

Las manifestaciones de intoxicación sistémica aguda son salivación, vómitos, disnea, dolor de cabeza, mareos, pérdida de reflejos pupilares, cianosis, hipotermia, convulsiones y coma. La muerte se debe a una insuficiencia multiorgánica, y los pacientes desarrollan choque, acidosis, depresión respiratoria e insuficiencia renal anúrica. También se han informado casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que es potencialmente mortal.[17, 21, 22] Algunos informes de intoxicación se deben a compuestos fenólicos relacionados y no al propio conservante de la madera. Se ha descrito una toxicosis crónica por absorción digestiva continua (creosota utilizada con fines medicinales), que consiste en gastroenteritis y alteraciones visuales.[19]

Confirmación de la intoxicación

La presencia de productos de oxidación fenólica imparte un color oscuro y turbio a la orina.[15, 20] Si se sospecha intoxicación por creosota, la adición de unas gotas de solución de cloruro férrico a la orina produce un color violeta o azul que indica la presencia de compuestos fenólicos. Se han descrito métodos para determinar los niveles urinarios de compuestos fenólicos mediante cromatografía de gases (GC) capilar.[23] Los datos son limitados para determinar un "intervalo normal"; sin embargo, en casos mortales de intoxicación por fenol, los niveles máximos en sangre y orina fueron de 58-60 µg/ml (sangre) y de 20-208 µg/ml (orina) utilizando GC/MS.[24, 25]

Tratamiento de la toxicosis por creosota

1. Descontamine la piel con agua y jabón, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Trate la contaminación ocular irrigando los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, se debe obtener tratamiento médico especializado en un centro de atención médica.

2. En caso de ingestión, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**. Dada la naturaleza corrosiva de los compuestos fenólicos como la creosota, los esfuerzos por utilizar un adsorbente como el carbón (o el uso repetido de carbón) dependen de si ha habido lesión corrosiva en el esófago.

Si hay enrojecimiento faríngeo e hinchazón, la emesis, ya sea inducida o exacerbada por el carbón activado, no es aconsejable debido a la posible reexposición del esófago a la creosota. El riesgo de perforación por sonda gástrica impide el uso de lavado gástrico.

3. Trate la intoxicación sistémica grave por creosota en una unidad de cuidados intensivos con cuidados de apoyo adecuados, incluidos asistencia respiratoria, líquidos intravenosos, control cardíaco y apoyo de la función renal, según sea necesario.

4. Extraiga una muestra de sangre para detectar metahemoglobinemia, medir el BUN y los electrolitos en sangre, y detectar signos de lesión hepática (bilirrubina, GGT, LDH, ALT, AST y fosfatasa alcalina). Examine la orina para detectar proteínas y células, y productos de excreción fenólicos "ahumados".

5. Controle las convulsiones con benzodiazepinas. Consulte el **Capítulo 3** para conocer los medicamentos y los esquemas posológicos específicos. Se ha informado la eficacia de la hemoperfusión sobre carbón.[26]

6. La metahemoglobinemia rara vez es grave, pero debe considerarse la administración de azul de metileno si se convierte entre el 25 y el 30 % de la hemoglobina.

Dosis de azul de metileno

- ***1-2 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa durante 5 minutos; repita según sea necesario cada 4 horas.***

El azul de metileno está contraindicado en pacientes con deficiencia de G6PD.

7. Remita a los pacientes para la realización de una evaluación endoscópica después de una ingestión deliberada. Si hay signos o síntomas que sugieran una lesión de la mucosa faríngea o esofágica (quemaduras visibles en la mucosa oral, estridor, babeo, disfagia, negativa a tragar o dolor abdominal) después de una ingestión accidental o no intencionada, dichos pacientes también deben someterse a una endoscopia.[27, 28, 29]

Endotal

En forma de ácido libre o de sales de sodio, potasio o amina, el endotal se utiliza como herbicida de contacto, defoliante, herbicida acuático y alguicida. Está formulado en soluciones acuosas y gránulos en diversas concentraciones.

Toxicología

El **endotal** es irritante para la piel, los ojos y las membranas mucosas. Se absorbe bien a través de la piel irritada y del tubo digestivo. Los mecanismos tóxicos sistémicos reconocidos en los mamíferos incluyen un efecto corrosivo en el tubo digestivo (particularmente debido a altas concentraciones de ácido libre), miocardiopatía y lesión vascular que producen choque, y lesión del sistema nervioso central que causa convulsiones y depresión respiratoria. Se ha informado un solo caso de intoxicación letal en un hombre de 21 años previamente sano que murió después de la ingestión de 7-8 g de endotal. En este paciente, se observaron hemorragia y edema en el tubo digestivo y los pulmones.[30]

Endotal

PRODUCTOS COMERCIALES

Accelerate

Aquathol

Des-i-cate

herbicida para césped Endothall

Herbicide 273

Hydrothol

ASPECTOS DESTACADOS

Bien absorbido por el intestino y la piel irritada

Corrosivo digestivo

Efectos cardíacos, respiratorios y del SNC

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Convulsiones

Depresión respiratoria

Orina "ahumada"

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva con precaución.

Puede estar indicado el apoyo en la UCI.

Controle las convulsiones.

CONTRAINDICADO

Lavado gástrico en la mayoría de los casos

Metaldehído

PRODUCTOS COMERCIALES

Antimilace

Biodehido Snailkill

Cekumeta

Halizan

META

Metason

Namekil

y otros

ASPECTOS DESTACADOS

Cebos para babosas y otros usos

Peligro de inhalación e ingestión

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Náuseas, vómitos, mareos después de la ingestión

Toxicidad grave: pirexia, convulsiones, acidosis metabólica, cambios mentales

Posible dolor de cabeza, hipersalivación, rubor facial, taquipnea

TRATAMIENTO

Considere la descontaminación digestiva.

Puede estar indicado el tratamiento en la UCI.

Confirmación de la intoxicación

No existen estándares para los niveles de endotal y no se consideran útiles en el tratamiento de la intoxicación aguda.

Tratamiento de la toxicosis por endotal

1. Descontamine la piel con agua y jabón, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Irrigue los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, obtenga tratamiento médico especializado en un centro de salud.

2. En caso de ingestión, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, pero use procedimientos de tratamiento apropiados para la ingestión de corrosivos (ácidos fuertes y álcalis). Debido a la naturaleza corrosiva de este agente, el lavado gástrico suele estar contraindicado por el riesgo de perforación esofágica. Remita al paciente a un cirujano o gastroenterólogo para considerar la realización de una endoscopia.

3. Trate la intoxicación sistémica grave por endotal en una unidad de cuidados intensivos con cuidados de apoyo adecuados, incluidos asistencia respiratoria, líquidos intravenosos, control cardíaco y apoyo de la función renal, según sea necesario.

4. Extraiga una muestra de sangre para detectar metahemoglobinemia, mida el BUN y los electrolitos en sangre, y compruebe si hay signos de lesión hepática (bilirrubina, GGT, LDH, ALT, AST y fosfatasa alcalina). Examine la orina para detectar proteínas y células, y productos de excreción fenólicos "ahumados".

5. Controle las convulsiones con benzodiazepinas. Consulte el **Capítulo 3** para conocer los medicamentos y los esquemas posológicos específicos.

Metaldehído

Toxicología

El metaldehído es un polímero cíclico de 4 unidades de acetaldehído que se utiliza desde hace mucho tiempo para matar babosas y caracoles, los cuales son atraídos hacia él sin necesidad de cebo. Se han producido intoxicaciones ocasionales de animales y niños por la ingestión de gránulos diseñados como molusquicidas, y las tabletas diseñadas como combustible ("metacombustible") también han sido responsables de intoxicaciones en humanos.[31] Otra forma de exposición son las "tabletas de nieve artificial", que el usuario coloca en la punta de un cigarrillo encendido para crear nieve. La toxicidad se produce por inhalación de vapores de metaldehído.[32] Se desconoce el mecanismo bioquímico de la intoxicación. Tanto el acetaldehído como el metaldehído produjeron efectos similares en perros; sin embargo, no se detectó acetaldehído en el plasma ni en la orina de los perros intoxicados con metaldehído.[33] Los animales intoxicados presentan temblores musculares, ataxia, hiperestesia, salivación, taquicardia y convulsiones.[33, 34]

La ingestión de una dosis tóxica suele estar seguida poco después de náuseas, vómitos y mareos, si es que se presentan síntomas.[35] Las características principales de la toxicidad grave incluyen pirexia, convulsiones generalizadas, acidosis metabólica y cambios en el estado mental como irritabilidad, que a veces avanzan hasta el coma.[31, 35, 36, 37] Otros signos y síntomas que pueden ocurrir incluyen dolor de cabeza, hipersalivación, rubor facial y taquipnea.[31, 32] Se ha producido neumonitis luego de la exposición por inhalación al metaldehído.[32] La mayoría de los casos son autolimitados o con convulsiones significativas pero controlables, y los eventos mortales son

infrecuentes.[31, 35, 36, 37] Un paciente sobrevivió a lo que se ha considerado una dosis letal de 600 mg/kg.[36] Los hallazgos de autopsias en intoxicaciones mortales en humanos indican daño grave en las células del hígado y en el epitelio tubular renal.

Confirmación de la intoxicación

El metaldehído puede medirse en el suero, aunque hay muy pocos informes de niveles entre humanos intoxicados. Saito describió un método para medir el metaldehído en suero mediante microextracción en fase sólida con espacio libre superior y cromatografía de gases-espectrometría de masas.[38] Un paciente que sufrió convulsiones tónico-clónicas graves y estuvo en coma tuvo un nivel de metaldehído en suero de 125 mg/l, con una semivida de 27 horas. Este paciente no tenía acetaldehído detectable en el suero.[37]

Tratamiento de la toxicosis por metaldehído

No existe un antídoto específico para la intoxicación por metaldehído.

1. En caso de ingestión, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.
2. Trate la intoxicación sistémica grave por metaldehído en una unidad de cuidados intensivos con cuidados de apoyo adecuados, incluidos asistencia respiratoria, líquidos intravenosos, control cardíaco y apoyo de la función renal, según sea necesario. El tratamiento temprano y agresivo de todo lo anterior puede salvar la vida después de una ingestión masiva.[36]
3. Considere el bicarbonato de sodio en caso de acidosis metabólica grave.[36] Controle cuidadosamente el equilibrio de líquidos y electrolitos para evitar la sobrecarga de líquidos si ocurre insuficiencia renal.
4. Solicite pruebas de función hepática y exámenes de sedimento urinario para evaluar la lesión hepática y renal en pacientes intoxicados.

Clorato de sodio

El clorato de sodio se utiliza en la agricultura como defoliante, herbicida de contacto no selectivo y esterilizante semipermanente del suelo. Debido a su naturaleza explosiva, debe formularse con un material ignífugo soluble en agua como metaborato de sodio, carbonato sódico, cloruro de magnesio o urea. Generalmente, se aplica en solución acuosa.

Toxicología

El **clorato de sodio** irrita la piel, los ojos y las membranas mucosas de las vías respiratorias superiores.[39] La absorción dérmica es leve. Aunque la absorción digestiva también es ineficiente, luego de la ingestión de una dosis tóxica, estimada en unos 20 g en un humano adulto, se produce intoxicación grave, a veces mortal. La excreción ocurre principalmente en la orina.

La intoxicación por clorato de sodio puede manifestarse de muchas maneras. Los principales mecanismos de toxicidad son hemólisis, trastornos de la coagulación, formación de metahemoglobina, arritmia cardíaca (en parte secundaria a la hiperpotasemia) y lesión tubular renal.[39, 40, 41] La causa más común de muerte en las primeras etapas de la toxicidad es anoxia por metahemoglobinemia y hemólisis, lo que genera coagulación intravascular diseminada. Posteriormente, puede producirse insuficiencia renal, que es una de las principales causas de muerte.[39, 40, 41]

Tras la ingestión, el clorato de sodio puede tener una acción irritante en el intestino, provocando náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Clorato de sodio

ASPECTOS DESTACADOS

Forma metahemoglobina de una manera única.

Destruye eritrocitos y sistemas enzimáticos.

Irrita la piel, los ojos y las membranas mucosas.

Numerosas manifestaciones de intoxicación

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Náuseas, vómitos, dolor abdominal

Cianosis

Plasma y orina de color marrón oscuro

TRATAMIENTO

Descontamine la piel y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva.

Puede ser apropiado el tratamiento en la UCI.

Considere el tiosulfato de sodio por vía oral o intravenosa.

Líquidos intravenosos y bicarbonato de sodio

CONTRAINDICADO

Azul de metileno, a menos que sea al comienzo

Una vez absorbida, la hemoglobina se oxida rápidamente a metahemoglobina, y luego se produce hemólisis intravascular.[39, 40, 41] La cianosis es prominente si la metahemoglobinemia es grave y puede ser el único signo de presentación.[41] Puede ocurrir necrosis tubular aguda y hemoglobinuria como resultado de la hemólisis o de una lesión tóxica directa. El plasma y la orina son de color marrón oscuro debido a la presencia de hemoglobina y metahemoglobina libres.[39, 41, 42, 43] Se presentó un caso mortal con 30 % de metahemoglobinemia.[42] La liberación de potasio por la destrucción de los glóbulos rojos produce hiperpotasemia, que puede ser lo suficientemente grave como para causar arritmias potencialmente mortales.[43] El hígado y el bazo a menudo aumentan de tamaño debido a la captación de eritrocitos hemolizados.[41] La hipoxemia puede provocar convulsiones. La muerte puede ser el resultado de choque, hipoxia tisular, insuficiencia renal, hiperpotasemia o coagulación intravascular diseminada (DIC).[39, 40, 41, 43]

Aunque otros tóxicos inducen la formación de metahemoglobinemia, el mecanismo asociado con los cloratos es único. El clorato no solo forma metahemoglobina, sino que también destruye los eritrocitos y los sistemas enzimáticos.[40] Normalmente, el azul de metileno se utiliza como antídoto para reducir la metahemoglobina. Este proceso depende de la formación de NADPH por oxidación de glucosa-6-fosfato. Sin embargo, el clorato desnaturaliza la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lo que a su vez hace que el azul de metileno sea ineficaz.[40]

Confirmación de la intoxicación

La intoxicación por clorato de sodio se puede detectar mediante cromatografía iónica, aunque es posible que esta prueba no esté ampliamente disponible.[42] Se debe considerar la intoxicación por clorato cuando los pacientes presentan metahemoglobinemia. La tinción de color marrón oscuro a negro en el plasma y la orina indica la acción de un agente oxidante fuerte sobre la hemoglobina.[41, 44]

Tratamiento de la toxicosis por clorato

1. Descontamine la piel con agua y jabón como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***. Irrigue los ojos expuestos con abundante agua limpia o solución salina durante al menos 15 minutos. Retire los lentes de contacto, si hay, antes de la irrigación. Si la irritación persiste después de la irrigación, obtenga tratamiento médico especializado en un centro de salud.

2. En caso de ingestión, considere la descontaminación digestiva como se describe en el **Capítulo 3**.

3. Trate la intoxicación sistémica grave por clorato de sodio en una unidad de cuidados intensivos con cuidados de apoyo adecuados, incluidos asistencia respiratoria, líquidos intravenosos, control cardíaco y apoyo de la función renal, según sea necesario.[44] Además, controle la metahemoglobinemia.

4. El tiosulfato de sodio se ha utilizado como antídoto contra el clorato de sodio absorbido.[39, 44] Se cree que el tiosulfato inactiva el ion clorato para formar el ion cloruro menos tóxico.

Dosis de tiosulfato de sodio

- ***2-5 g disueltos en 200 ml de bicarbonato de sodio al 5 %, administrados por vía oral o como infusión intravenosa durante 60-90 minutos.[39]***

5. Administre líquidos por vía intravenosa y bicarbonato de sodio.[41, 44] Controle detenidamente la producción de orina de modo que los líquidos intravenosos puedan disminuirse o suspenderse si ocurre insuficiencia renal.

6. Transfunda sangre si la hemólisis y la metahemoglobinemia son graves. Se ha recomendado la exanguinotransfusión para mejorar la eliminación y tratar la DIC.[43]
7. Considere la hemodiálisis, que se ha utilizado en varios casos de intoxicación por clorato.[42, 44]
8. Considere la administración de azul de metileno, que se ha utilizado para revertir la metahemoglobinemia si se convierte hasta el 25-30 % de la hemoglobina.

Dosis de azul de metileno

- ***1-2 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa durante 5 minutos, cada 4 horas, según sea necesario.***

El azul de metileno generalmente no es útil en la intoxicación por clorato de sodio a menos que se administre muy temprano debido a las características únicas descritas anteriormente en la subsección *Toxicología*.[40, 44]

SINERGISTAS

Butóxido de piperonilo

Los sinergistas son agentes químicos incluidos en los productos pesticidas para mejorar el poder letal de los ingredientes activos. El insecticida sinérgico butóxido de piperonilo, ampliamente utilizado, actúa inhibiendo la degradación enzimática de piretrinas, rotenona, carbamatos de N-metilo, organofosforados y posiblemente algunos otros insecticidas. Se produce una absorción dérmica limitada al contacto. La toxicidad inherente en los mamíferos es baja, con una LD_{50} oral en ratas de >4500 mg/kg.[45] Teóricamente, la absorción de grandes dosis puede aumentar el peligro tóxico de los insecticidas de rápido metabolismo que se utilizan hoy en día, aunque en realidad no se ha demostrado la inhibición que estos agentes causan en las enzimas metabolizadoras de fármacos en los humanos. Su presencia en productos pesticidas a los que están expuestos los humanos no cambia el enfoque básico del manejo de la intoxicación, por lo que el tratamiento se centra en el ingrediente activo involucrado. La excepción notable es que los proveedores de atención de la salud deben ser conscientes de alguna posibilidad de mayor toxicidad de los ingredientes activos de los insecticidas.

DISOLVENTES Y ADYUVANTES

Los productores eligen los materiales líquidos en los que se disuelven los pesticidas o los sólidos en los que se adsorben (a veces llamados "portadores" o "vehículos") para lograr la estabilidad del ingrediente activo, la conveniencia en el manejo y la aplicación, y el máximo poder destructivo después de la aplicación. Los disolventes y adyuvantes que eligen los fabricantes de pesticidas pueden dar a sus productos comerciales una ventaja competitiva. Por esta razón, su inclusión en los productos comercializados suele ser información patentada, no disponible para el público en general excepto en circunstancias de emergencia. En una emergencia por intoxicación, las compañías de pesticidas generalmente cooperan para brindar a los médicos la información necesaria para brindar el tratamiento. El médico debe buscar esta información para ayudar a evaluar todas las exposiciones posibles. Es necesaria una solicitud directa al productor para obtener esta información. Algunas compañías incluyen los ingredientes inertes en la ficha de datos de seguridad de materiales (MSDS).

Disolventes y adyuvantes

ASPECTOS DESTACADOS

Los destilados de petróleo se utilizan comúnmente como insecticidas lipófilos.

Neumonitis por hidrocarburos: respiración rápida, cianosis, taquicardia, fiebre

Algunos disolventes pueden mejorar la absorción dérmica de algunos pesticidas.

Algunos adyuvantes, penetrantes y protectores irritan la piel, los ojos y las membranas mucosas.

Las formulaciones en polvo pueden provocar intoxicación sistémica por absorción intestinal.

TRATAMIENTO

Considere la descontaminación digestiva con precaución, especialmente con destilados de petróleo.

Vigile y trate la neumonitis por hidrocarburos.

Controle la orina y el corazón.

Los **destilados de petróleo** son los disolventes más utilizados para los insecticidas lipófilos. (La mayoría de los insecticidas son lipófilos). Los destilados son mezclas de hidrocarburos alifáticos y aromáticos con bajos puntos de ebullición.

A veces, se añaden hidrocarburos específicos, como tolueno o xileno (fuertemente odoríferos), para estabilizar la solución de insecticida o hacerla más emulsionable. Los pesticidas disueltos en hidrocarburos generalmente se diluyen para su aplicación agregando cantidades medidas de agua para formar emulsiones. En determinadas mezclas técnicas, pueden estar presentes algunos hidrocarburos clorados. Un olor fuerte que persiste después de la aplicación de un aerosol para el control de plagas estructurales a menudo se debe al disolvente más que al ingrediente activo. La respiración rápida, la cianosis, la taquicardia y la febrícula son las indicaciones habituales de una neumonitis franca por hidrocarburos.[46]

Los ingredientes activos menos lipófilos a veces se disuelven en mezclas de **alcoholes**, **glicoles**, **éteres** o **diversos disolventes clorados**. Es posible que estos mejoren la capacidad de absorción dérmica de algunos pesticidas. Un ejemplo bien descrito es el aumento de la absorción dérmica del repelente de insectos DEET cuando se disuelve en alcohol etílico al 70 % en comparación con el disolvente polietilenglicol.[47] Además, algunos disolventes (p. ej., metanol e isopropanol) pueden representar un riesgo tóxico significativo si se ingieren en dosis suficientes. Los síntomas pueden incluir depresión del sistema nervioso central, que varía desde desorientación hasta letargo y coma con sobredosis grave, así como depresión respiratoria y cetosis.[48] La presencia de disolventes clorados en algunas formulaciones puede aumentar significativamente el riesgo tóxico, en especial si el producto se ingiere. Ciertos adyuvantes son irritantes para la piel, los ojos y las membranas mucosas, y pueden explicar las propiedades irritantes de los productos con ingredientes activos que carecen de este efecto. Sin embargo, con estas excepciones, la presencia de adyuvantes en la mayoría de los productos pesticidas terminados probablemente no aumenta ni reduce en gran medida la toxicidad sistémica en los mamíferos.

Las **formulaciones granulares** utilizan diversos materiales arcillosos que adsorben el pesticida, lo retienen en forma más o menos estable hasta su aplicación y luego desorben el material lentamente en el suelo tratado. Hay una desorción significativa cuando los gránulos entran en contacto con la piel humana y una desorción muy sustancial en las secreciones digestivas si los gránulos se tragan. Los materiales arcillosos en sí no representan un peligro tóxico.

Los **polvos** actualmente se utilizan con muy poca frecuencia. En el pasado, se han utilizado diversas formas de talco (partículas de silicato de magnesio) para adsorber pesticidas y aplicarlos al follaje. El tamaño de las partículas es tal que estos polvos suelen quedar atrapados en la mucosa de las vías respiratorias superiores cuando se inhalan. Cuando la mucosidad se ingiere, las partículas desorben el pesticida y este pasa a las secreciones digestivas. Por lo tanto, las formulaciones en polvo pueden liberar una cantidad suficiente de algunos pesticidas como para causar intoxicaciones sistémicas.

Los **adherentes** y **dispersantes** (extensores de película) son sustancias orgánicas que se agregan a las formulaciones para dispersar pesticidas sobre las superficies del follaje tratadas y mejorar la adhesión. De este modo, se aumenta la disponibilidad y persistencia de los residuos en la superficie de las hojas. Las sustancias utilizadas incluyen materiales proteicos (productos lácteos, harina de trigo, albúmina sanguínea, gelatina), aceites, gomas, resinas, arcillas, polioxietilenglicoles, terpenos y otras sustancias orgánicas viscosas. Algunas también incluyen alcoholes sulfatados, ésteres de ácidos grasos, sulfonatos de alquilo y petróleo. Para las personas expuestas durante la formulación o aplicación de pesticidas, estos adyuvantes probablemente añaden poco o ningún riesgo tóxico al inherente a los ingredientes pesticidas activos.

Los **emulsionantes** se utilizan para estabilizar las emulsiones agua-aceite que se forman cuando se añade agua a los concentrados técnicos de hidrocarburos. Químicamente, son similares a los detergentes (una parte de la molécula es lipófila, y la otra, hidrófila). Los ésteres de alquilsulfonato de cadena larga de polietilenglicol y oleato de polioxietileno son emulsionantes ejemplares. Tienen una baja toxicidad inherente para los mamíferos, y su presencia probablemente tenga poco efecto sobre la toxicidad general de los productos formulados que los incluyen.

Los **penetrantes** facilitan la transferencia del herbicida de la superficie del follaje a los tejidos interiores. Algunos son lípidos, mientras que otros son de naturaleza detergente (surfactante). Las sustancias utilizadas incluyen aceites pesados de petróleo

y destilados, ésteres de ácidos grasos de poliol, ésteres de ácidos grasos polietoxilados, aril alquil polioxietilenglicoles, acetato de alquilamina, alquil aril sulfonatos, alcoholes polihídricos y alquil fosfatos. Algunos de ellos son irritantes para los ojos y la piel, y pueden explicar los efectos irritantes de formulaciones herbicidas particulares cuyos ingredientes activos no tienen esta propiedad.

Los **protectores** son sustancias que se añaden a las mezclas de fertilizantes con pesticidas (comúnmente herbicidas) para limitar la formación de productos de reacción indeseables. Algunas sustancias utilizadas son sulfatos de alcohol, alquil butanodiamato de sodio, poliésteres de tiobutanodioato de sodio y derivados de bencenoacetonitrilo. Algunos son moderadamente irritantes para la piel y los ojos. Las toxicidades sistémicas son generalmente bajas.

Se agregan **agentes antiaglomerantes** a las formulaciones granulares y en polvo para facilitar la aplicación evitando aglutinaciones y grumos. Entre los diversos productos utilizados, se encuentran la sal sódica de mono- y dimetil naftaleno sulfonato y la tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas tiene pocos efectos adversos, excepto una acción secante sobre la piel. Se dice que los metilnaftalenos son irritantes y fotosensibilizadores de la piel; se desconoce si sus derivados tienen este efecto.

Tratamiento de la toxicosis por disolventes y adyuvantes

Los destilados de petróleo son hidrocarburos minerales que sufren una absorción limitada a través del intestino. En general, los toxicólogos clínicos no recomiendan la emesis inducida ni el lavado gástrico para tratar la ingestión de estos materiales debido al grave riesgo de neumonitis por hidrocarburos, incluso si se aspiran pequeñas cantidades del líquido a los pulmones. Sin embargo, este precepto en contra del vaciado del estómago puede dejarse de lado cuando el destilado de petróleo es un vehículo para pesticidas tóxicos en concentraciones significativas.

1. En tales casos, si el paciente es atendido dentro de la hora posterior a la exposición, considere la descontaminación digestiva, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.

2. Los pacientes con presunta neumonitis por hidrocarburos que sean sintomáticos deben ser hospitalizados. Si el paciente presenta síntomas pulmonares, solicite una radiografía de tórax para detectar o confirmar signos de neumonitis. Puede ser necesaria la ventilación pulmonar asistida mecánicamente con oxígeno puro. La neumonitis por hidrocarburos a veces es mortal, y los sobrevivientes pueden necesitar varias semanas para recuperarse por completo. En los casos más leves, la mejoría clínica suele producirse al cabo de varios días, aunque los hallazgos radiológicos seguirán siendo anormales durante períodos más prolongados.[49]

3. Examine la orina para detectar proteínas, azúcar, acetona, cilindros y células; y examine el ECG para detectar arritmias y defectos de conducción.

Referencias

1. Bischoff K, Morgan S, Chelsvig J, Spencer D. 4-aminopyridine poisoning of crows in the Chicago area. *Vet Hum Toxicol.* Dec 2001;43(6):350-352.

2. Spyker DA, Lynch C, Shabanowitz J, Sinn JA. Poisoning with 4-aminopyridine: report of three cases. *Clin Toxicol.* Jun 1980;16(4):487-497.

3. Pickett TA, Enns R. Atypical presentation of 4-aminopyridine overdose. *Ann Emerg Med.* Mar 1996;27(3):382-385.

4. Stork CM, Hoffman RS. Characterization of 4-aminopyridine in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994;32(5):583-587.

5. Kawana S. Drug eruption induced by cyanamide (carbimide): a clinical and histopathologic study of 7 patients. *Dermatology.* 1997;195(1):30-34.

6. Torrelo A, Soria C, Rocamora A, Moreno R, Ledo A. Lichen planus-like eruption with esophageal involvement as a result of cyanamide. *J Am Acad Dermatol.* Dec 1990;23(6 Pt 1):1168-1169.

7. Sittig M. *Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens.* 3rd ed. Park Ridge: Noyes Publications; 1991.

8. Kojima T, Nagasawa N, Yashiki M, Iwasaki Y, Kubo H, Kimura N. A fatal case of drinking and cyanamide intake. *Nihon Hoigaku Zasshi.* Apr 1997;51(2):111-115.

9. Reilly TM. Letter: Peripheral neuropathy associated with citrated calcium carbimide. *Lancet.* Apr 24 1976;1(7965):911-912.

10. Yokoyama A, Sato S, Maruyama K, et al. Cyanamide-associated alcoholic liver disease: a sequential histological evaluation. *Alcohol Clin Exp Res.* Oct 1995;19(5):1307-1311.

11. Calcium cyanamide. Thomson Reuters; 2011.

12. Agency USEP. *Reregistration Eligibility Decision (RED) for Creosote (Case 0139).* 2008.

13. Sittig M. *Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens*. 3rd ed. Park Ridge: Noyes Publications; 1991.

14. Lin TM, Lee SS, Lai CS, Lin SD. Phenol burn. *Burns.* Jun 2006;32(4):517-521.

15. Bowman CE, Muhleman MF, Walters E. A fatal case of creosote poisoning. *Postgrad Med J.* Jul 1984;60(705):499-500.

16. Bulut M, Turkmen N, Fedakar R, Aydin SA. A case report of fatal oral ingestion of resorcinol. *Mt Sinai J Med.* Nov 2006;73(7):1049-1051.

17. Cheng SL, Wang HC, Yang PC. Acute respiratory distress syndrome and lung fibrosis after ingestion of a high dose of ortho-phenylphenol. *J Formos Med Assoc.* Aug 2005;104(8):585- 587.

18. Haddad LM, Dimond KA, Schweistris JE. Phenol poisoning. *JACEP.* Jul 1979;8(7):267-269.

19. Koruk ST, Ozyilkan E, Kaya P, Colak D, Donderici O, Cesaretli Y. Juniper tar poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(1):47-49.

20. Sakai Y, Abo W, Yagita K, Tanaka T, Doi T, Fuke C. Chemical burn with systemic cresol intoxication. *Pediatr Int.* Apr 1999;41(2):174-176.

21. Fu HS, Chu YK, Liao SQ, Liu RS. Scintigraphic appearance in Lysol-induced lung toxicity. *Clin Nucl Med.* Jul 2001;26(7):655-656.

22. Gupta S, Ashrith G, Chandra D, Gupta AK, Finkel KW, Guntupalli JS. Acute phenol poisoning: a life-threatening hazard of chronic pain relief. *Clin Toxicol (Phila).* Mar 2008;46(3):250-253.

23. Bieniek G. Concentrations of phenol, o-cresol, and 2,5-xylenol in the urine of workers employed in the distillation of the phenolic fraction of tar. *Occup Environ Med.* May 1994;51(5):354-356.

24. Boatto G, Nieddu M, Carta A, et al. Determination of phenol and o-cresol by GC/MS in a fatal poisoning case. *Forensic Sci Int.* Jan 28 2004;139(2-3):191-194.

25. Tanaka T, Kasai K, Kita T, Tanaka N. Distribution of phenol in a fatal poisoning case determined by gas chromatography/mass spectrometry. *J Forensic Sci.* Sep 1998;43(5):1086- 1088.

26. Christiansen RG, Klaman JS. Successful treatment of phenol poisoning with charcoal hemoperfusion. *Vet Hum Toxicol.* Feb 1996;38(1):27-28.

27. Crain EF, Gershel JC, Mezey AP. Caustic ingestions. Symptoms as predictors of esophageal injury. *Am J Dis Child.* Sep 1984;138(9):863-865.

28. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, Chicoine L, Lovejoy FH, Jr. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics.* May 1983;71(5):767-770.

29. Nuutinen M, Uhari M, Karvali T, Kouvalainen K. Consequences of caustic ingestions in children. *Acta Paediatr.* Nov 1994;83(11):1200-1205.

30. Allender WJ. Suicidal poisoning by endothall. *J Anal Toxicol.* Mar-Apr 1983;7(2):79-82.

31. Longstreth WT, Jr., Pierson DJ. Metaldehyde poisoning from slug bait ingestion. *West J Med.* Aug 1982;137(2):134-137.

32. Jay MS, Kearns GL, Stone V, Moss M. Toxic pneumonitis in an adolescent following exposure to Snow Storm tablets. *J Adolesc Health Care.* Sep 1988;9(5):431-433.

33. Booze TF, Oehme FW. An investigation of metaldehyde and acetaldehyde toxicities in dogs. *Fundam Appl Toxicol.* Apr 1986;6(3):440-446.

34. Yas-Natan E, Segev G, Aroch I. Clinical, neurological and clinicopathological signs, treatment and outcome of metaldehyde intoxication in 18 dogs. *J Small Anim Pract.* Aug 2007;48(8):438-443.

35. Shih CC, Chang SS, Chan YL, et al. Acute metaldehyde poisoning in Taiwan. *Vet Hum Toxicol.* Jun 2004;46(3):140-143.

36. Bleakley C, Ferrie E, Collum N, Burke L. Self-poisoning with metaldehyde. *Emerg Med J.* Jun 2008;25(6):381-382.

37. Moody JP, Inglis FG. Persistence of metaldehyde during acute molluscicide poisoning. *Hum Exp Toxicol.* Sep 1992;11(5):361-362.

38. Saito T, Morita S, Motojyuku M, et al. Determination of metaldehyde in human serum by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Nov 15 2008;875(2):573-576.

39. Helliwell M, Nunn J. Mortality in sodium chlorate poisoning. *Br Med J.* Apr 28 1979;1(6171):1119.

40. Steffen C, Wetzel E. Chlorate poisoning: mechanism of toxicity. *Toxicology.* Nov 12 1993;84(1-3):217-231.

41. Steffen C, Seitz R. Severe chlorate poisoning: report of a case. *Arch Toxicol.* Nov 1981;48(4):281-288.

42. Eysseric H, Vincent F, Peoc'h M, Marka C, Aitken Y, Barret L. A fatal case of chlorate poisoning: confirmation by ion chromatography of body fluids. *J Forensic Sci.* Mar 2000;45(2):474-477.

43. Smith EA, Oehme FW. A review of selected herbicides and their toxicities. *Vet Hum Toxicol.* Dec 1991;33(6):596-608.

44. Ranghino A, Costantini L, Deprado A, et al. A case of acute sodium chlorate selfpoisoning successfully treated without conventional therapy. *Nephrol Dial Transplant.* Oct 2006;21(10):2971-2974.

45. Agency USEP. *Reregistration Eligibility Decision (RED) for piperonyl butoxide (PBO).* 2006.

46. Mastropietro CW, Valentine K. Early administration of intratracheal surfactant (calfactant) after hydrocarbon aspiration. *Pediatrics.* Jun;127(6):e1600-1604.

47. Stinecipher J, Shah J. Percutaneous permeation of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) from commercial mosquito repellents and the effect of solvent. *J Toxicol Environ Health.* Oct 10 1997;52(2):119-135.

48. Vujasinovic M, Kocar M, Kramer K, Bunc M, Brvar M. Poisoning with 1-propanol and 2-propanol. *Hum Exp Toxicol.* Dec 2007;26(12):975-978.

49. Anas N, Namasonthi V, Ginsburg CM. Criteria for hospitalizing children who have ingested products containing hydrocarbons. *JAMA.* Aug 21 1981;246(8):840-843.

Alcoholes

ASPECTOS DESTACADOS

A menudo mezclas, normalmente etanol e isopropanol

Producto doméstico más común: alcohol isopropílico al 70 %

Bien absorbidos por el tubo digestivo, por la piel y por inhalación

Las altas concentraciones pueden deprimir el SNC y provocar coma y muerte.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irrigación digestiva: gastritis, vómitos

Se pueden medir en sangre y en orina.

TRATAMIENTO

Apoyo para hipotensión, depresión respiratoria; mejor en la UCI

Glucosa si se produce hipoglucemia

Considere la hemodiálisis.

CONTRAINDICADO

Emesis inducida

CAPÍTULO 20

Desinfectantes

Una gran variedad de agentes desinfectantes se utilizan para destruir microorganismos y difieren mucho en sus efectos tóxicos. Sin embargo, la mayoría se puede agrupar convenientemente en unas pocas categorías, algunas de las cuales están representadas en otras clases de pesticidas. Muchos de estos materiales no están registrados como pesticidas, pero sí para uso médico o medicinal. Este capítulo revisa algunos de los desinfectantes más comunes o más tóxicos.

ALCOHOLES

Los alcoholes tienen una larga historia de uso como desinfectantes. A menudo, los desinfectantes son mezclas, normalmente de etanol y alcohol isopropílico (isopropanol). El alcohol más utilizado en los hogares como desinfectante es el alcohol isopropílico, comúnmente comercializado como una solución al 70 %. Es un líquido transparente, incoloro y con un olor similar al etanol.

Toxicología

El **alcohol isopropílico** se absorbe bien y rápidamente en el tubo digestivo. También se absorbe bien por la piel y por inhalación. Se considera más tóxico para el sistema nervioso central que el **etanol**, con efectos similares. Tanto la ingestión como la inhalación en altas concentraciones pueden provocar la rápida aparición de depresión del SNC, seguida de coma y muerte. La apnea suele acompañar a esta depresión del SNC.[1, 2] Se ha informado una toxicidad neurológica similar con una exposición tópica excesiva en el ombligo de un recién nacido.[3] La irritación del tubo digestivo provoca gastritis y vómitos intensos. El alcohol isopropílico también puede producir daño hepático leve después de una exposición aguda. Se ha informado necrosis tubular aguda con este agente,[1] pero la toxicidad renal no es tan grande como con las intoxicaciones por metanol. Puede ocurrir cetosis sin acidosis metabólica, pero es común una hipoglucemia prominente.[2, 3] Esta cetosis es el resultado de que este compuesto se metaboliza en forma directa a acetona.[1, 3] Resulta útil el control de los niveles de isopropilo, cuando esté disponible. Además, se deben determinar los niveles sanguíneos de acetona y glucosa para ayudar en el tratamiento.

Confirmación de la intoxicación

El alcohol isopropílico se puede medir en la sangre y la orina. También se puede medir la acetona sérica. Los niveles de alcohol isopropílico en sangre de 128-200 mg/dl se han asociado con la muerte.

Tratamiento de la toxicosis por alcohol isopropílico

1. No induzca la emesis, ya que el inicio del coma suele ser rápido con esta intoxicación. Sin embargo, a menudo se producen vómitos espontáneos.
2. Proporcione cuidados de apoyo para la hipotensión y la depresión respiratoria. Esto es fundamental para la supervivencia y debe administrarse siempre que sea posible en un entorno de cuidados intensivos.

3. Si se produce hipoglucemia, administre glucosa.

4. Considere la hemodiálisis, que se ha informado ser beneficiosa en pacientes con intoxicación grave que no responden al tratamiento de apoyo estándar.[1, 4]

ALDEHÍDOS

Los 2 aldehídos más utilizados como desinfectantes son el **formaldehído** y el **glutaraldehído**. El formaldehído se analiza en el **Capítulo 17**, ***Fumigantes***. El glutaraldehído es muy similar al formaldehído en su toxicidad y tratamiento, aunque es un poco menos tóxico. El glutaraldehído se prepara comúnmente como una solución acuosa a una concentración del 2 % y es ligeramente alcalino en esta solución. Se ha informado que causa irritación respiratoria, lo que provoca rinitis[5, 6] y asma ocupacional.[5, 7, 8] En raras ocasiones, también ha provocado palpitaciones y taquicardia en humanos. En dosis altas, administradas por vía oral, produce irritación digestiva con diarrea, que puede ser hemorrágica.[9, 10, 11] Debido a los efectos irritantes del glutaraldehído, pueden aplicarse las normas de la Administración de Salud y Seguridad Ocupacional (OSHA) para el uso de equipo de protección personal para proteger la piel (29 CFR 1910.132) y los ojos (29 CFR 1910.133). Las normas de la OSHA también pueden exigir el uso de respiradores apropiados por parte de los empleados que puedan estar expuestos al glutaraldehído durante procedimientos de trabajo de rutina o de emergencia (29 CFR 1910.134).[12]

Tratamiento de la toxicosis por aldehídos

1. Si el paciente ha estado en un área con un fuerte olor a glutaraldehído debido a la vaporización, trasládelo al aire libre y adminístrele oxígeno según sea necesario.

2. Descontamine la piel en caso de irritación. Es poco probable que se produzca toxicidad sistémica por exposición de la piel.

DETERGENTES CATIÓNICOS

Varios detergentes catiónicos se utilizan como desinfectantes. Todos comparten la capacidad, en concentración suficiente, de provocar quemaduras cáusticas graves. Parecen necesarias concentraciones superiores a aproximadamente el 7,5 % para producir lesiones cáusticas importantes. Sin embargo, la experiencia con la exposición de humanos a estos compuestos es muy limitada. Los 3 agentes más comúnmente utilizados como detergentes desinfectantes son el cloruro de benzalconio, la cetrimida y el cloruro de cetilpiridio.

No hay preparaciones de cetrimida disponibles en Estados Unidos; hay varias disponibles en los países de la Unión Europea. Las soluciones concentradas generalmente solo están disponibles en entornos industriales, como la fabricación de productos de consumo, o para uso en hospitales con fines desinfectantes. Por lo tanto, las intoxicaciones agudas son poco frecuentes.

Toxicología

En soluciones de baja concentración, se ha informado que los **detergentes catiónicos** causan molestias en los ojos, así como erupciones cutáneas e irritación. Se informó un caso de dermatitis de contacto grave con un aceite de baño que contiene **cloruro de benzalconio** y **triclosán**.[13]

Aldehídos

ASPECTOS DESTACADOS

El formaldehído también se analiza en el Capítulo 17.

El glutaraldehído es similar, pero menos tóxico.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación respiratoria

Irritación digestiva, diarrea, posible hemorragia por vía oral

TRATAMIENTO

Traslade al paciente al aire libre, administre oxígeno según sea necesario.

Descontamine la piel si está irritada.

Detergente catiónico

ASPECTOS DESTACADOS

Agentes cáusticos capaces de provocar quemaduras

Los más comunes son cloruro de benzalconio, cetrimida, cloruro de cetilpiridio (no hay cetrimida en Estados Unidos).

Las intoxicaciones agudas son poco frecuentes.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritante para ojos, piel y tubo digestivo

Exposiciones graves: efectos en SNC, hígado y pulmones

TRATAMIENTO

Lave los ojos, examine/trate las córneas para detectar quemaduras.

Endoscopia dentro de las 24 horas si está indicada

Trate los efectos sistémicos, pulmonares y del SNC.

CONTRAINDICADO

Descontaminación digestiva

En concentraciones mayores, pueden provocar quemaduras graves en la córnea y la piel. Asimismo, concentraciones elevadas provocan quemaduras cáusticas en los labios, la mucosa oral, el esófago y el estómago.[14, 15] Se han informado vómitos, diarrea y dolor abdominal.[16] También se ha informado necrosis del intestino con peritonitis.[17] En exposiciones graves, también hay informes de depresión del SNC, lesión hepática y edema pulmonar.[14, 16]

Tratamiento de la toxicosis por detergentes catiónicos

1. Si una solución de alta concentración entra en contacto con los ojos, lávelos con abundante cantidad de agua y luego examine cuidadosamente las córneas. Si se han producido quemaduras, obtenga atención oftalmológica.
2. No utilice ningún método de descontaminación digestiva, incluido el vaciado gástrico. Estos métodos están contraindicados en estas intoxicaciones. Algunos expertos recomiendan una dilución cuidadosa con pequeñas cantidades de leche o agua.[14, 18] Nunca se deben ofrecer soluciones ácidas, como jugos, para dilución.
3. Realice una endoscopia si se ingirió una solución altamente concentrada o si se observan quemaduras orales. El paciente requerirá una endoscopia urgente para clasificar la lesión cáustica. La endoscopia debe realizarse dentro de las 24 horas siguientes para minimizar el riesgo de perforación.[17] Un cirujano o gastroenterólogo competente debe proporcionar la atención posterior.
4. Trate los efectos en el SNC, en los pulmones y otros efectos sistémicos sintomáticamente, de acuerdo con medidas de práctica probadas.

Aunque los corticosteroides se utilizan habitualmente para tratar estas quemaduras, su uso sigue siendo controvertido. Se ha informado el uso de otros agentes, como los antagonistas de H_2 y el sulcralfato, pero también sigue siendo controvertido en este momento.

CLORHEXIDINA

La clorhexidina es una biguanida catiónica, disponible en concentraciones de hasta el 4 % como agente tópico utilizado como limpiador de la piel y enjuague bucal. Los preparados para la piel al 0,5-4 % se comercializan con los nombres comerciales Hibiclens e Hibistat. También se comercializa como enjuague bucal en una solución al 0,12 % con el nombre comercial Peridex. Hay muy poca experiencia con intoxicaciones en humanos, ya que estas concentraciones no parecen ser significativamente tóxicas.

Toxicología

La **clorhexidina** se absorbe de manera deficiente en la piel o el tubo digestivo. Por lo tanto, la mayoría de los efectos observados han sido principalmente locales. La solución de baja concentración ingerida o aplicada sobre la piel puede causar una leve irritación local. Luego de exposiciones repetidas de la piel a este agente, han ocurrido dermatitis de contacto, urticaria y anafilaxia.[19, 20, 21] Se han descrito lesiones corneales en varios casos después de la exposición inadvertida de los ojos a la concentración del 4 %. Estas lesiones han ocurrido en cicatrices corneales permanentes.[22] Se han informado quemaduras esofágicas en un solo caso después de la ingestión de una gran cantidad de una solución al 20 % de este agente.[23] La colitis ulcerosa se ha descrito después de un enema de la solución al 4 % mezclada con agua del grifo (10 ml en 2 l de agua).[24] Puede ocurrir toxicidad hepática con grandes exposiciones.[23]

Tratamiento de la toxicosis por clorhexidina

1. Si se ingiere una solución altamente concentrada, trátela como una ingestión cáustica como se describe en la subsección anterior *Tratamiento de la toxicosis por detergentes catiónicos*, sin descontaminación digestiva.
2. Realice un perfil de lesión hepática con grandes ingestiones.
3. Si una solución de alta concentración entra en contacto con los ojos, lávelos con abundante agua y examine las córneas cuidadosamente. Si se han producido quemaduras, obtenga atención oftalmológica.

HIPOCLORITOS

Los hipocloritos están implicados en una gran proporción de las exposiciones a desinfectantes informadas en los centros de control de intoxicaciones de Estados Unidos, con más de 30 000 informes en 2009.[25] La mayoría son soluciones de **hipoclorito de sodio** o **calcio**. La **cloramina**, un desinfectante utilizado en muchos servicios municipales de suministro de agua, es una causa poco frecuente de intoxicaciones agudas. Las soluciones de hipoclorito de sodio y calcio tienen una toxicidad relativamente baja. Son ligeramente corrosivas para los ojos,[26] y se han informado quemaduras en las membranas mucosas.[27] A pesar de la gran cantidad de informes a los centros de control de intoxicaciones, las intoxicaciones significativas son muy poco frecuentes con estos agentes en solución.[25, 28]

Cuando las soluciones de hipoclorito se mezclan con ácidos o soluciones de amoníaco, se produce cloro o cloramina gaseosa, lo que produce un irritante con toxicidad pulmonar. Muchas exposiciones breves han provocado síntomas transitorios que requieren un tratamiento limitado en el servicio de urgencias.[29] La exposición prolongada o a altas concentraciones conlleva el potencial de provocar neumonitis tóxica grave.[30] Se debe hacer lo posible para desalentar la mezcla de estos materiales con ácido o amoníaco.

Tratamiento de la toxicosis por hipoclorito

1. Después de exposiciones orales, no utilice el vaciado gástrico. Si se ingiere un material granular y el paciente tiene quemaduras mucosas sintomáticas, remítalo a un cirujano o gastroenterólogo para considerar la realización de una endoscopia y del tratamiento apropiado.
2. Si no se han producido vómitos, administre al paciente agua o leche para dilución, sin exceder aproximadamente los 15 ml/kg en niños o 120-240 ml en adultos. La administración de ácidos está contraindicada debido al riesgo o aumento de la generación de cloro gaseoso.
3. Si una solución de alta concentración entra en contacto con los ojos, lávelos con abundante agua y examine las córneas cuidadosamente. Si se han producido quemaduras, obtenga atención oftalmológica.
4. Trate la exposición de la piel con abundantes diluciones en agua.
5. Si se ha producido exposición a vapores o a gas de cloro o cloramina, traslade al paciente inmediatamente al aire libre. Si los síntomas ocurren o persisten, se debe evaluar la oxigenación y administrar oxígeno según sea necesario. Si se presentan síntomas persistentes, realice una radiografía de tórax y considere la hospitalización. Los cuidados intensivos pueden ser apropiados en caso de inhalaciones graves.

Clorhexidina

ASPECTOS DESTACADOS

Utilizada como limpiador de la piel y enjuague bucal

Absorción cutánea e intestinal deficiente

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritante leve para la piel, peor si se repite la exposición

Posibles lesiones corneales y esofágicas

TRATAMIENTO

Para dosis muy concentradas/grandes

Ingestión: trátela como ingestión cáustica, realice perfil hepático.

Contacto con los ojos: lave, examine y trate las córneas.

Hipoclorito

ASPECTOS DESTACADOS

Cloramina, hipoclorito de sodio/calcio

Se informaron muchas exposiciones, pero pocas intoxicaciones importantes.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación pulmonar, toxicidad cuando se mezcla con ácidos o soluciones de amoníaco

Efectos digestivos, oculares, cutáneos y pulmonares

TRATAMIENTO

Si la ingestión produce quemaduras en las mucosas, consulte a un cirujano/gastroenterólogo.

Descontamine los ojos y la piel.

Examine/trate las córneas.

Yodo

ASPECTOS DESTACADOS

Más común: solución de povidona yodada al 7,5-10 %

Betadine es un ejemplo.

En diluciones estándares, se absorbe de manera deficiente en el tubo digestivo y en la piel.

Posibles intoxicaciones sintomáticas en piel quemada y heridas

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Iniciales: dolor de cabeza, mareos, delirio, alucinaciones, convulsiones

Graves: hipotensión, arritmias, cianosis, acidosis metabólica, choque, insuficiencia renal

TRATAMIENTO

Descontamine la piel.

Agentes osmóticos o diuréticos, si están indicados

Trate las convulsiones.

Controle la tiroides.

YODO

El desinfectante más común que contiene yodo es la povidona yodada. Un nombre comercial asociado a menudo con este agente es Betadine (solución al 7,5-10 %). La povidona yodada se describe como un yodóforo, que es un complejo de yodo y povidona, un agente solubilizante. Está diseñada para liberar yodo libre en solución para su efecto. Aunque las concentraciones informadas de yodo en estas soluciones son solo de 80-120 µg/dl, el yodo total disponible es de aproximadamente el 10 % de la povidona yodada. Por lo tanto, una solución al 10 % tendrá alrededor del 1 % de yodo total disponible.

Toxicología

Este compuesto se absorbe de manera muy deficiente en el tubo digestivo debido a la rápida conversión del yodo libre en yoduro en el estómago. Aunque las soluciones de yodo altamente concentradas o las sales de yodo son corrosivas para el tubo digestivo,[31] las soluciones de **povidona yodada** tienen poco potencial cáustico. También se absorben de manera deficiente en la piel intacta. Todas las intoxicaciones sintomáticas notificadas se produjeron después de una exposición repetida a la piel quemada o después de la irrigación de heridas, articulaciones o superficies serosas, como el mediastino.[32, 33, 34, 35] La única excepción fue un bebé que recibió un enema de povidona yodada en una solución de polietilenglicol, seguido de irrigación intestinal total con polietilenglicol mezclado con povidona yodada. Este niño murió con hiperglucemia grave y niveles muy altos de yodo.[31]

En las exposiciones a povidona yodada por estas vías, los síntomas principales inicialmente parecen ser neurológicos, con dolor de cabeza, mareos, delirio, alucinaciones y convulsiones.[35] En los casos graves, se producen hipotensión, arritmias, cianosis, acidosis metabólica, choque e insuficiencia renal aguda.[32, 33, 34] También se ha informado daño hepático, manifestado por niveles elevados de transaminasas séricas, con exposiciones a niveles muy altos.[34] Se ha producido hiperpotasemia, y el cloruro sérico puede estar falsamente elevado debido a la presencia de un segundo haluro.[33]

Tratamiento de la toxicosis por yodo

1. Elimine la contaminación de la piel lavándola vigorosamente con agua y jabón.
2. Utilice agentes osmóticos o diuréticos en intoxicaciones sintomáticas, ya que la eliminación de yodo aparentemente mejora con procedimientos que aumentan la excreción de cloruro.
3. Trate las convulsiones con anticonvulsivos, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***.
4. Controle la función tiroidea después de la recuperación para confirmar el estado eutiroideo.

COMPUESTOS DE MERCURIO

Se ha utilizado una amplia variedad de compuestos orgánicos de mercurio como desinfectantes y conservantes. Entre ellos, se encuentran el **acetato fenilmercúrico**, el **nitrato fenilmercúrico**, el **nitromersol**, el **timerosal**, el **mercurocromo** y el **mercurobutol**. Ninguno está registrado actualmente en la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos. La toxicidad y el tratamiento de la exposición a estos compuestos se describen en detalle en el **Capítulo 16**, ***Fungicidas***, en la subsección *Compuestos organomercúricos.*

FENOLES

Varios fenoles se utilizan como desinfectantes, incluidos cresol, fenol, timol, hexaclorofeno, o-fenilfenol, 4-terc-amilfenol, 2-bencil-4-clorofenol y triclosán. El cresol y el timol son derivados alquílicos del fenol, mientras que el hexaclorofeno y el triclosán son fenoles clorados. Los nombres comerciales comunes de productos comerciales se proporcionan al margen. Una encuesta descubrió que el **triclosán** o un agente similar, el **triclocarbán**, se encontraba en el 45 % de los jabones líquidos y en barra disponibles en los puntos de venta.[36] Sin embargo, no se han informado episodios de toxicidad aguda por triclosán, por lo que las inquietudes sobre este agente se relacionan con los efectos crónicos, el desarrollo de resistencia al triclosán en organismos microbianos y los informes de dermatitis de contacto causada por la exposición al triclosán.[13, 37, 38] Los cresoles y el hexaclorofeno se analizarán individualmente. Estos compuestos son conocidos, y se dispone de algunos datos en humanos.

Toxicología de los cresoles

Los **cresoles**, al igual que el fenol y otros compuestos fenólicos, son muy corrosivos. La ingestión de formas concentradas causa lesiones corrosivas graves en la boca y el tubo digestivo superior. Asimismo, pueden producirse lesiones cáusticas graves en los ojos y la piel con la exposición al cresol.[39] Los síntomas generalmente incluyen náuseas, vómitos y diarrea. También pueden producirse hipotensión, insuficiencia miocárdica, edema pulmonar y cambios neurológicos.[40] Se han informado toxicidad hepática y renal, metahemoglobinemia y hemólisis.[40, 41] Después de una exposición repetida y prolongada, la dermatitis de contacto puede complicar estas exposiciones. Estos compuestos se absorben bien en el tubo digestivo y también se absorben significativamente en la piel y por inhalación.

Tratamiento de la toxicosis por cresol

1. No intente realizar la descontaminación digestiva debido a la naturaleza corrosiva de estos compuestos. Considere la dilución con leche o agua si no se han producido vómitos.
2. Si se ha producido una lesión corrosiva con quemaduras en la boca, o si hay antecedentes claros de exposición digestiva, considere la posibilidad de realizar una endoscopia y consulte a un gastroenterólogo o cirujano para el diagnóstico y tratamiento.
3. Si una solución de alta concentración entra en contacto con los ojos, lávelos con abundante agua y luego realice un examen cuidadoso de las córneas. Si se han producido quemaduras, proporcione atención oftalmológica. Dada la naturaleza corrosiva de la sustancia, se debe considerar la remisión a un oftalmólogo.
4. Proporcione apoyo respiratorio y circulatorio de acuerdo con un tratamiento médico adecuado. Si persisten los síntomas sistémicos graves, el paciente debe ser tratado en una unidad de cuidados intensivos, si es posible.

Toxicología del hexaclorofeno

El **hexaclorofeno** se absorbe bien por vía oral y dérmica. Las exposiciones dérmicas han provocado toxicidad grave y muerte en recién nacidos debido a la aplicación sobre la piel dañada o a exposiciones cutáneas repetidas o en altas concentraciones.[42] Nunca debe usarse como desinfectante en heridas abiertas o en superficies de la piel irritadas o inflamadas. Sin embargo, no es significativamente cáustico y la exposición no produce las lesiones cáusticas graves que se observan con otros químicos fenólicos.

Fenoles

PRODUCTOS COMERCIALES

triclosán: numerosos jabones para uso doméstico

cresoles mixtos en jabón: Lysol

hexaclorofeno: Phisohex, Bilevon, Dermaadex, Exofene, Gamophen, Texosan, Surgi-Cen, Surofene, varios jabones en barra y cosméticos

ASPECTOS DESTACADOS

Triclosán

- Muy común, sin informes de toxicidad aguda
- Dermatitis de contacto

Cresoles

- Altamente corrosivos
- Pueden causar lesiones graves en la boca, el tubo digestivo, los ojos y la piel.
- Bien absorbidos por el tubo digestivo, por la piel y por inhalación

Hexaclorofeno

- Bien absorbido a través de la piel y el intestino
- No es tan cáustico como otros compuestos fenólicos.
- Potente neurotóxico

Continúa en la página siguiente.

Fenoles, continuación

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Cresoles

Náuseas, vómitos, diarrea

Cáusticos para la piel, lesiones oculares

Hexaclorofeno

Efectos complejos sobre el SNC

Letargo, debilidad/fasciculación muscular, irritabilidad, edema cerebral, parálisis

Vómitos, diarrea, anorexia

Erupción cutánea

TRATAMIENTO

Cresoles

Considere la dilución digestiva con agua/leche.

Considere la endoscopia con consulta al gastroenterólogo.

Descontamine los ojos, examine/trate las córneas.

Apoyo respiratorio y circulatorio

Hexaclorofeno

Considere el carbón activado.

Descontamine la piel con agua y jabón.

Controle las convulsiones.

Apoyo para los sistemas cardiovascular y respiratorio

CONTRAINDICADO

Cresoles

Descontaminación digestiva

El hexaclorofeno es un potente neurotóxico. Provoca edema cerebral y degeneración esponjosa de la sustancia blanca.[43] Esta neurotoxicidad se puede observar después de exposiciones agudas o crónicas, ya sea por absorción cutánea o por ingestión. Los síntomas del sistema nervioso son complejos. El letargo es una manifestación temprana, seguido de debilidad muscular, fasciculación muscular, irritabilidad, edema cerebral y parálisis, que conducen al coma y a la muerte. Las convulsiones suelen ocurrir en casos más graves.[42, 44] También se han observado ceguera y atrofia óptica después de la exposición al hexaclorofeno.[45]

Además de los efectos neurológicos, los primeros síntomas comunes de intoxicación son vómitos, diarrea y anorexia.[44] Estos hallazgos han ido acompañados en animales de una hepatotoxicidad significativa.[46] Con la exposición de la piel, a menudo se observa una erupción eritematosa y descamativa en el lugar de exposición.[44] Con la exposición crónica, se puede observar dermatitis de contacto. En intoxicaciones graves, se han observado síntomas cardiovasculares, como hipotensión y bradicardia.[47] En un solo caso, la exposición repetida a este compuesto provocó asma en una enfermera pediátrica.[48]

Tratamiento de la toxicosis por hexaclorofeno

1. Aunque este compuesto es muy tóxico a nivel sistémico y los métodos de eliminación mejorados parecen beneficiosos, no hay pruebas que respalden la eficacia de la hemodiálisis, la diálisis peritoneal, la hemoperfusión o la exanguinotransfusión.[47]

2. Considere usar carbón activado. Dado que se cree que el hexaclorofeno tiene recirculación enterohepática, es posible que la dosificación repetida de carbón activado, como se describe en el **Capítulo 3**, ***Principios generales***, mejore la eliminación de este compuesto, aunque el hexaclorofeno no se combina bien con el carbón y no hay ensayos clínicos de esta terapia para este agente.

3. Si la exposición se ha producido a través de la piel, lávela enérgicamente con jabón o detergente, y agua para eliminar cualquier residuo que aún quede en la piel. Dado que el hexaclorofeno no es soluble en agua, lavarlo solo con agua no proporcionará beneficios significativos.

4. Realice apoyo neurológico y control de las convulsiones, ya que esto es fundamental para la supervivencia. Cuando sea posible, trate al paciente en un entorno de cuidados intensivos. El control de las convulsiones debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones del **Capítulo 3**.

5. Proporcione apoyo cardiovascular y respiratorio, que también es muy importantes para el tratamiento eficaz de las intoxicaciones graves con este agente. Esta atención debe brindarse en una unidad de cuidados intensivos de acuerdo con las prácticas médicas aceptadas.

ACEITE DE PINO

Toxicología

Las exposiciones a soluciones de detergentes y desinfectantes de **aceite de pino** se informan comúnmente en los centros de control de intoxicaciones de Estados Unidos.[49] El aceite de pino es un agente que se encuentra en una gran variedad de limpiadores y desinfectantes de uso doméstico y comercial. Es una mezcla de monoterpenos derivados de la destilación de madera de diversas especies de pino, con aproximadamente un 57 % de alfa-pineno.[50] Sus efectos secundarios más comunes en dosis más pequeñas son irritación de las membranas mucosas, irritación digestiva, depresión respiratoria y del SNC leve, y toxicidad renal. Las ingestiones mayores pueden provocar dificultad respiratoria grave, colapso cardiovascular y efectos graves en el sistema nervioso central. También se han informado casos de insuficiencia renal y mioglobinuria en intoxicaciones graves.[51] Dado que incluso pequeñas ingestiones pueden provocar una neumonía por aspiración grave, todas las ingestiones deben considerarse potencialmente peligrosas.

Si bien muchos de los efectos informados de la intoxicación con este agente están relacionados con un efecto irritante directo en las membranas mucosas, el tubo digestivo y los pulmones (por aspiración), algunos informes sugieren una absorción significativa por exposición oral y rectal. Otros informes sugieren una menor tasa de absorción.[50] Si bien el alfa-terpineol se puede medir en la sangre, no hay datos que relacionen los niveles de terpineol con el grado de toxicidad; esta medida, por lo tanto, no se considera útil para guiar el diagnóstico y el tratamiento.

Tratamiento de la toxicosis por aceite de pino

1. No induzca la emesis. Dado que existe un alto riesgo de neumonía por aspiración, la emesis inducida suele considerarse contraindicada en estas intoxicaciones. Sin embargo, puede producirse la emesis espontánea debido a la irritación directa de la mucosa gástrica.
2. Si una solución de alta concentración entra en contacto con los ojos, enjuáguelos con abundante cantidad de agua y examine cuidadosamente las córneas. Si se han producido quemaduras, obtenga atención oftalmológica.
3. Observe al paciente durante al menos 6 horas ante cualquier ingestión significativa para controlar la aparición de síntomas, particularmente los pulmonares.
4. Solicite radiografías de tórax y mida la oxigenación si se observa algún síntoma pulmonar. Si se presentan síntomas pulmonares, la hospitalización es apropiada. En caso de síntomas pulmonares graves, suele ser apropiado el traslado a una unidad de cuidados intensivos. En caso de aspiración grave, trátela como cualquier neumonía por aspiración grave de acuerdo con las prácticas médicas aceptadas.
5. Trate otros efectos sistémicos graves de acuerdo con las prácticas médicas aceptadas.

No existen pruebas de que el carbón activado sea útil en estas intoxicaciones. Asimismo, aunque se han propuesto y probado una variedad de métodos de eliminación mejorados, no existen pruebas que respalden su eficacia.

Aceite de pino

ASPECTOS DESTACADOS

Ingrediente común de limpieza para uso doméstico/comercial

Monoterpeno derivado de la madera

Principal vía de intoxicación por inhalación e ingestión

Todas las ingestiones tienen potencial para causar neumonía por aspiración grave.

También son posibles las vías de exposición oral y rectal.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Irritación digestiva y de la membrana mucosa

Depresión respiratoria leve y del SNC

Efectos respiratorios, cardiovasculares y del SNC graves por ingestiones mayores

TRATAMIENTO

Enjuague los ojos y examine/trate las córneas.

Observe al paciente durante 6 horas después de la exposición, especialmente para controlar síntomas pulmonares.

Apoyo pulmonar

Solicite radiografías de tórax y mida la oxigenación.

Hospitalice, considere la atención en la UCI.

Trate los casos graves como neumonía por aspiración.

CONTRAINDICADO

Emesis inducida

Referencias

1. Lacouture PG, Wason S, Abrams A, Lovejoy FH, Jr. Acute isopropyl alcohol intoxication. Diagnosis and management. *Am J Med*. Oct 1983;75(4):680-686.
2. Rich J, Scheife RT, Katz N, Caplan LR. Isopropyl alcohol intoxication. *Arch Neurol*. Mar 1990;47(3):322-324.
3. Vivier PM, Lewander WJ, Martin HF, Linakis JG. Isopropyl alcohol intoxication in a neonate through chronic dermal exposure: a complication of a culturally-based umbilical care practice. *Pediatr Emerg Care.* Apr 1994;10(2):91-93.
4. Manring E, Meggs W, Pape G, Ford M. Toxicity of an intravenous infusion of isopropyl alcohol. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:503.
5. Corrado OJ, Osman J, Davies RJ. Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. *Hum Toxicol*. Sep 1986;5(5):325-328.
6. Norback D. Skin and respiratory symptoms from exposure to alkaline glutaraldehyde in medical services. *Scand J Work Environ Health.* Dec 1988;14(6):366-371.
7. Chan-Yeung M, McMurren T, Catonio-Begley F, Lam S. Occupational asthma in a technologist exposed to glutaraldehyde. *J Allergy Clin Immunol.* May 1993;91(5):974-978.
8. Stenton SC, Beach JR, Dennis JH, Keaney NP, Hendrick DJ. Glutaraldehyde, asthma and work--a cautionary tale. *Occup Med (Lond)*. May 1994;44(2):95-98.
9. Symptoms of irritation associated with exposure to glutaraldehyde--Colorado. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Apr 3 1987;36(12):190-191.
10. Fukunaga K, Khatibi A. Glutaraldehyde colitis: a complication of screening flexible sigmoidoscopy in the primary care setting. *Ann Intern Med.* Aug 15 2000;133(4):315.
11. Stonehill AA, Krop S, Borick PM. Buffered glutaraldehyde -- a new chemical sterilization solution. *Am J Hosp Pharm*. 1963;20:458-465.
12. US Department of Labor OSaHA. *Best practices for the safe use of glutaraldehyde in health care.* 2006.
13. Storer E, Koh KJ, Warren L. Severe contact dermatitis as a result of an antiseptic bath oil. *Australas J Dermatol.* Feb 2004;45(1):73-75.
14. Mucklow ES. Accidental feeding of a dilute antiseptic solution (chlorhexidine 0.05% with cetrimide 1%) to five babies. *Hum Toxicol.* Nov 1988;7(6):567-569.
15. Wilson JT, Burr IM. Benzalkonium chloride poisoning in infant twins. *Am J Dis Child*. Oct 1975;129(10):1208-1209.
16. Chan TY. Poisoning due to Savlon (cetrimide) liquid. *Hum Exp Toxicol.* Oct 1994;13(10):681-682.
17. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc.* Mar-Apr 1991;37(2):165-169.
18. Consensus: POISONDEX Editorial Board consensus opinion poll, irritants/caustics specialty board. 1988.
19. Perrenoud D, Bircher A, Hunziker T, et al. Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis.* May 1994;30(5):276-279.
20. Okano M, Nomura M, Hata S, et al. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. *Arch Dermatol*. Jan 1989;125(1):50-52.
21. Wong WK, Goh CL, Chan KW. Contact urticaria from chlorhexidine. *Contact Dermatitis.* Jan 1990;22(1):52.
22. Tabor E, Bostwick DC, Evans CC. Corneal damage due to eye contact with chlorhexidine gluconate. *JAMA*. Jan 27 1989;261(4):557-558.

23. Massano G, Ciocatto E, Rosabianca C, Vercelli D, Actis GC, Verme G. Striking aminotransferase rise after chlorhexidine self-poisoning. *Lancet*. Jan 30 1982;1(8266):289.

24. Hardin RD, Tedesco FJ. Colitis after Hibiclens enema. *J Clin Gastroenterol*. Oct 1986;8(5):572-575.

25. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* Dec 2010;48(10):979-1178.

26. Ingram TA, 3rd. Response of the human eye to accidental exposure to sodium hypochlorite. *J Endod.* May 1990;16(5):235-238.

27. French RJ, Tabb HG, Rutledge LJ. Esophageal stenosis produced by ingestion of bleach: report of two cases. *South Med J*. Oct 1970;63(10):1140-1144.

28. Landau GD, Saunders WH. The Effect of Chlorine Bleach on the Esophagus. *Arch Otolaryngol.* Aug 1964;80:174-176.

29. Mrvos R, Dean BS, Krenzelok EP. Home exposures to chlorine/chloramine gas: review of 216 cases. *South Med J.* Jun 1993;86(6):654-657.

30. Reisz GR, Gammon RS. Toxic pneumonitis from mixing household cleaners. *Chest*. Jan 1986;89(1):49-52.

31. Kurt TL, Morgan ML, Hnilica V, Bost R, Petty CS. Fatal iatrogenic iodine toxicity in a nine-week old infant. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(2):231-234.

32. Campistol JM, Abad C, Nogue S, Bertran A. Acute renal failure in a patient treated by continuous povidone-iodine mediastinal irrigation. *J Cardiovasc Surg (Torino).* Jul-Aug 1988;29(4):410-412.

33. Means LJ, Rescorla FJ, Grosfeld JL. Iodine toxicity: an unusual cause of cardiovascular collapse during anesthesia in an infant with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* Dec 1990;25(12):1278-1279.

34. Pietsch J, Meakins JL. Complications of povidone-iodine absorption in topically treated burn patients. *Lancet*. Feb 7 1976;1(7954):280-282.

35. Ponn RB. Continuous povidone-iodine irrigation. *Ann Thorac Surg.* Feb 1987;43(2):239.

36. Perencevich EN, Wong MT, Harris AD. National and regional assessment of the antibacterial soap market: a step toward determining the impact of prevalent antibacterial soaps. *Am J Infect Control.* Oct 2001;29(5):281-283.

37. Robertshaw H, Leppard B. Contact dermatitis to triclosan in toothpaste. *Contact Dermatitis*. Dec 2007;57(6):383-384.

38. Wong CS, Beck MH. Allergic contact dermatitis from triclosan in antibacterial handwashes. *Contact Dermatitis*. Nov 2001;45(5):307.

39. Pegg SP, Campbell DC. Children's burns due to cresol. *Burns Incl Therm Inj.* Apr 1985;11(4):294-296.

40. Arthurs GJ, Wise CC, Coles GA. Poisoning by cresol. *Anaesthesia*. Jul-Aug 1977;32(7):642- 643.

41. Chan TK, Mak LW, Ng RP. Methemoglobinemia, Heinz bodies, and acute massive intravascular hemolysis in lysol poisoning. *Blood*. Dec 1971;38(6):739-744.

42. Mullick FG. Hexachlorophene toxicity. Human experience at the Armed Forces Institute of Pathology. *Pediatrics*. Feb 1973;51(2):395-399.

43. Anderson JM, Cockburn F, Forfar JO, Harkness RA, Kelly RW, Kilshaw B. Neonatal spongioform myelinopathy after restricted application of hexachlorophane skin disinfectant. *J Clin Pathol*. Jan 1981;34(1):25-29.

44. Martin-Bouyer G, Lebreton R, Toga M, Stolley PD, Lockhart J. Outbreak of accidental hexachlorophene poisoning in France. *Lancet.* Jan 9 1982;1(8263):91-95.

45. Slamovits TL, Burde RM, Klingele TG. Bilateral optic atrophy caused by chronic oral ingestion and topical application of hexachlorophene. *Am J Ophthalmol.* May 1980;89(5):676- 679.

46. Prasad GV, Rajendra W, Indira K. Brain ammonia metabolism in hexachlorophene-induced encephalopathy. *Bull Environ Contam Toxicol.* Apr 1987;38(4):561-564.

47. Boehm RM, Jr., Czajka PA. Hexachlorophene poisoning and the ineffectiveness of peritoneal dialysis. *Clin Toxicol.* Mar 1979;14(3):257-262.

48. Nagy L, Orosz M. Occupational asthma due to hexachlorophene. *Thorax*. Aug 1984;39(8):630-631.

49. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* Dec 2009;47(10):911-1084.

50. Koppel C, Tenczer J, Tonnesmann U, Schirop T, Ibe K. Acute poisoning with pine oil - metabolism of monoterpenes. *Arch Toxicol*. Nov 1981;49(1):73-78.

51. Litovitz TL, Schmitz BF, Matyunas N, Martin TG. 1987 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System. *Am J Emerg Med.* Sep 1988;6(5):479-515.

Sección V

EFECTOS CRÓNICOS

Efectos crónicos • 212

CAPÍTULO 21

Efectos crónicos

Este capítulo difiere del formato y contenido de los demás capítulos de este manual. En lugar de analizar los signos y síntomas de la intoxicación aguda, este capítulo aborda los efectos crónicos (también conocidos como "persistentes") que se han asociado con la exposición a pesticidas. La información de este capítulo está diseñada para proporcionar al profesional pruebas de las inferencias mejor establecidas sobre los efectos crónicos de los pesticidas. Esto ofrecerá cierta facilidad en el conocimiento básico de los efectos crónicos, permitiendo un acercamiento a dichos efectos, ayudando al médico a responder preguntas de los pacientes y del público, y proporcionando una base para futuras investigaciones en áreas de interés. El conocimiento de los efectos crónicos de la exposición a pesticidas está evolucionando rápidamente, y los proveedores deberán estar alerta a los nuevos hallazgos a medida que estén disponibles. El capítulo no pretende ser una revisión exhaustiva; se hace referencia a dichas revisiones cuando están disponibles.

El capítulo no pretende ser una revisión exhaustiva; se hace referencia a dichas revisiones cuando están disponibles.

En algunos casos, los efectos persistentes pueden ser los que permanecen después de una intoxicación aguda, mientras que, en otras situaciones, pueden estar asociados con una exposición crónica de bajo nivel o subaguda a pesticidas a lo largo del tiempo.

En algunos casos, los efectos persistentes pueden ser aquellos que permanecen después de una intoxicación aguda, mientras que, en otras situaciones, los síntomas persistentes o la alteración fisiológica demostrable pueden estar asociados con una exposición crónica de bajo nivel o subaguda a pesticidas a lo largo del tiempo. Las pruebas que vinculan la exposición a pesticidas con problemas de salud crónicos se basan en estudios epidemiológicos observacionales o en exámenes estándares de toxicidad crónica utilizando modelos animales. Por razones éticas obvias, los estudios experimentales con administración intencional de pesticidas no se realizan en humanos. Por lo tanto, si bien la causa y el efecto no se prueban con ningún estudio epidemiológico, varios estudios bien diseñados en diferentes poblaciones, solos o combinados con pruebas inferenciales de exposiciones de animales, pueden respaldar firmemente la probabilidad de que una asociación determinada sea de hecho causal por naturaleza.

Este capítulo cubre problemas de salud crónicos que pueden tener una asociación con la exposición a pesticidas. Se han relacionado efectos neurológicos, particularmente anomalías del desarrollo neurológico en niños, con la exposición a insecticidas que tienen actividad toxicológica en el sistema nervioso central. Numerosos estudios han examinado los efectos de los pesticidas en el desarrollo de cáncer en niños y adultos. Varias clases de pesticidas tienen propiedades que imitan las hormonas endocrinas y pueden afectar múltiples sistemas y funciones de órganos, incluidos el riesgo de cáncer y la salud reproductiva. Recientemente, han surgido datos que indican una posible relación entre ciertos pesticidas y el asma. La exposición crónica a bajos niveles de arsénico se asocia con múltiples criterios de valoración de enfermedades crónicas, que incluyen enfermedades de la piel, neuropatía y cáncer.

Evaluación de los hallazgos epidemiológicos

Las condiciones que tradicionalmente se utilizan para considerar una asociación estadística establecida como de naturaleza causal fueron claramente formuladas por Sir Bradford Hill en relación con investigaciones epidemiológicas y de otro tipo sobre el tabaquismo y el cáncer de pulmón. Si bien rara vez se cumplen todas las condiciones, cuantas más se cumplan, más confianza se puede tener en la verdad de una conexión causal. La condición más importante que debe cumplirse es una relación temporal (es decir, la exposición precede al resultado). Otras condiciones de apoyo incluyen la fuerza del efecto (descrita como la magnitud del efecto; p. ej., alto riesgo relativo o cociente de posibilidades), la relación dosis-respuesta (más exposición = más efecto), la coherencia (es decir, estudios múltiples con resultados similares), la verosimilitud biológica (es decir, el resultado puede explicarse biológicamente), el apoyo experimental (generalmente realizado en modelos animales) y la analogía (exposiciones similares producen resultados similares).[1]

Una de las debilidades principales y más importantes de muchos estudios epidemiológicos es la idoneidad y confiabilidad de la evaluación de la exposición.

Los procesos patológicos con baja incidencia representan un desafío particular para evaluar utilizando métodos epidemiológicos. Aunque los cánceres en adultos son relativamente comunes, el cáncer en la niñez es raro. En consecuencia, para estudiar adecuadamente una enfermedad con baja incidencia, los estudios de casos y controles, en lugar de los diseños de cohortes, proporcionan la capacidad adecuada, pero están sujetos a un mayor sesgo de recuerdo y clasificación. Una de las debilidades principales y más importantes de muchos estudios epidemiológicos es la idoneidad y confiabilidad de la evaluación de la exposición.[2, 3] Para definir mejor las relaciones, se necesitan estudios que incorporen una evaluación de la exposición a pesticidas específicos, marcadores de mecanismos biológicos, una evaluación objetiva de los resultados y una consideración de la influencia del momento de la exposición a lo largo de la vida.

Diferencias entre niños y adultos

Al evaluar el efecto de exposiciones crónicas de bajo nivel en humanos, se deben considerar diferencias importantes en las fuentes y los patrones de exposición entre niños y adultos derivadas de diferencias en la fisiología y el comportamiento. Desde el punto de vista del desarrollo, los niños, en los primeros años de vida, pasan una cantidad considerable de tiempo en el suelo, donde se acumulan los residuos de la aplicación de pesticidas en interiores (o en exteriores que pueden trasladarse al interior).[4, 5, 6] Los niños se llevan las manos a la boca con más frecuencia, lo que puede ser una fuente adicional de exposición oral.[7, 8] Los niños ingieren una mayor cantidad de alimentos y agua por peso corporal que los adultos. Por ejemplo, en el primer año de vida, los bebés pueden ingerir entre 100 y 150 cc/kg/día de líquidos. Para que un adulto de 70 kg ingiera una cantidad equivalente de líquido, necesitaría beber 6 botellas de líquido de 2 l al día. La composición de la dieta de los niños difiere de la de los adultos. Por ejemplo, es mucho más probable que los niños estadounidenses ingieran diariamente una variedad de productos a base de manzanas, por lo que ingieren una mayor cantidad de residuos de pesticidas de las manzanas que un adulto típico.[9]

Condiciones de apoyo:

- ***relación temporal (más importante)***
- ***fuerza de los efectos***
- ***relación dosis-respuesta***
- ***coherencia***
- ***verosimilitud biológica***
- ***apoyo experimental***
- ***analogía***

EFECTOS NEUROLÓGICOS Y DEL NEURODESARROLLO

Muchos pesticidas registrados son específicamente tóxicos para el sistema nervioso central de las plagas a las que están destinados, incluidos insectos y mamíferos como los roedores. La neurotoxicidad para los animales ha sido un atributo útil para el desarrollo de pesticidas para su uso como insecticidas y rodenticidas. No sorprende que estos agentes también tengan efectos neurotóxicos en los grandes mamíferos, incluidos los humanos. Sin embargo, muchos otros pesticidas, incluidos herbicidas, fumigantes y fungicidas, tienen propiedades neurotóxicas para los humanos. Esta sección resume los efectos que pueden persistir después de una exposición aguda y también describe los efectos subagudos y crónicos después de una exposición prolongada.

Efectos crónicos después de una exposición aguda

Las intoxicaciones agudas por pesticidas pueden generar en las personas recuperadas un deterioro neurológico residual, particularmente si producen una insuficiencia multiorgánica o hipoxia del sistema nervioso. Dichos resultados se indican para agentes específicos en otras partes de este documento. Varios estudios documentan que los pacientes con antecedentes de una única intoxicación aguda por organofosforados u otros pesticidas corren el riesgo de sufrir secuelas neuropsiquiátricas cuando se los examina hasta 10 años después del episodio. Estos pacientes muestran un rendimiento significativamente deficiente en una batería de pruebas neuroconductuales validadas y, en algunos casos, neuropatía periférica específica de compuestos. Los hallazgos son sutiles y, en algunos casos, se identifican solo mediante exámenes neuropsicológicos formales y no como anomalías francas en el examen neurológico clínico.[10, 11, 12]

Ciertos organofosforados han causado daños en las fibras aferentes de los nervios periféricos y centrales. El mecanismo de este tipo de toxicidad es la inhibición de la "esterasa diana de la neuropatía" (NTE). Este síndrome retardado se ha denominado "neuropatía retardada inducida por organofosforados" (OPIDN) y se manifiesta principalmente por debilidad o parálisis y parestesia de las extremidades. Además de los episodios de intoxicación aguda y de la OPIDN, se ha descrito un síndrome intermedio. Este síndrome ocurre después de la resolución de la crisis colinérgica aguda, generalmente entre 24 y 96 horas después de la exposición aguda, con signos y síntomas que duran desde varios días hasta varias semanas.[13] Se caracteriza por paresia respiratoria aguda y debilidad muscular, principalmente en los músculos faciales, del cuello y de las extremidades proximales. Además, suele ir acompañado de parálisis de los nervios craneales y depresión de los reflejos tendinosos. Tanto este síndrome como la OPIDN carecen de síntomas muscarínicos. El síndrome intermedio parece ser el resultado de una disfunción presináptica y postsináptica combinada de la transmisión neuromuscular. Estos síndromes se describen con mayor detalle en el **Capítulo 5**, ***Organofosforados***.

Efectos después de una exposición crónica de bajo nivel

Los efectos de la exposición crónica de bajo nivel a pesticidas en el sistema nervioso no son tan conocidos, pero se están acumulando datos coherentes de toxicidad para el neurodesarrollo derivada de una exposición crónica de bajo nivel durante la gestación o la vida posnatal temprana. Un ejemplo bien establecido de tales efectos es la exposición al arsénico. Los síntomas neurológicos también son comunes con la exposición crónica. La neuropatía periférica, que se manifiesta mediante parestesia, dolor, anestesia, paresia y ataxia, puede ser una característica destacada. Estos efectos pueden comenzar con síntomas sensoriales en las extremidades inferiores y avanzar hasta debilidad muscular y eventual parálisis y atrofia muscular.[14, 15, 16] También pueden ocurrir efectos en el sistema nervioso central, incluidos cambios de humor como depresión, irritabilidad, ansiedad y dificultad para concentrarse. Otros síntomas incluyen insomnio, dolores de cabeza y deterioro neuroconductual.[16]

Se están acumulando datos de toxicidad para el neurodesarrollo derivada de una exposición crónica de bajo nivel durante la gestación o la vida posnatal temprana.

Exposición de bajo nivel a insecticidas

Se han revisado las investigaciones sobre la toxicidad de los insecticidas para el cerebro en desarrollo y los resultados en el neurodesarrollo.[17, 18] La mayoría de los estudios se centran en la exposición a organofosforados y organoclorados. Dado que estos pesticidas se han utilizado antes o se utilizan hoy ampliamente para el control de plagas domésticas o agrícolas, la exposición del niño y de la madre embarazada ha sido común. Dado que estas exposiciones han sido comunes y generalizadas durante muchos años, no es sorprendente que se estudien y que la asociación de los efectos de estos agentes esté entre las primeras documentadas en la investigación epidemiológica. Han sido escasas o nulas las investigaciones realizadas sobre los efectos en el neurodesarrollo de otros agentes comunes, como los piretroides comúnmente utilizados en los hogares y la agricultura, o la exposición a herbicidas y fungicidas ampliamente utilizados en la agricultura. Un estudio de cohortes longitudinal publicado evaluó la exposición prenatal a la permetrina y al butóxido de piperonilo en el hogar mediante el control del aire materno y el examen del plasma sanguíneo materno y del cordón umbilical. Al evaluar el neurodesarrollo a los 36 meses, se observaron efectos adversos significativos por la exposición al butóxido de piperonilo (PBO), el sinergista más común utilizado en los productos piretroides domésticos. No se observaron asociaciones adversas con la exposición al ingrediente activo permetrina. Los autores señalan que la tarea de medir la permetrina en muestras biológicas y ambientales es más desafiante que la evaluación del PBO, e indican que existe la necesidad de estudios confirmatorios para aclarar las funciones de los piretroides y del PBO.[19]

Las siguientes secciones revisan algunos de los datos disponibles sobre los efectos neurológicos y del neurodesarrollo por grupo de edad de la población estudiada.

Estudios longitudinales en niños en edad preescolar

En 2 cohortes de nacimiento longitudinales, se observó exposición a organofosforados en el útero asociada con efectos conductuales anormales al nacer. Utilizando la escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS) en bebés pequeños nacidos de madres que viven y trabajan en el valle de Salinas de California, un entorno de intensa actividad agrícola, los aumentos en el funcionamiento reflejo anormal entre los bebés se asociaron con aumentos en las concentraciones de metabolitos urinarios organofosforados maternos en el embarazo. Los efectos no se asociaron con la medición posnatal temprana de las concentraciones de metabolitos urinarios maternos.[20] Utilizando un diseño similar en una cohorte de mujeres urbanas, las respuestas anormales de la BNBAS en los recién nacidos también se relacionaron con los niveles maternos de metabolitos organofosforados durante el embarazo. En este estudio, también se midieron los bifenilos policlorados (PCB) y el DDE (el principal metabolito del insecticida organoclorado DDT) en la sangre materna en el tercer trimestre. No se observó ninguna asociación entre las puntuaciones del DDE y la BNBAS, y se observó una asociación beneficiosa muy débil entre los PCB en un área de la BNBAS: “rango de estados”.[21]

Las herramientas de evaluación para niños en edad preescolar incluyen la escala de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton (BNBAS) y el índice de desarrollo mental (MDI) de las escalas de desarrollo infantil de Bayley (BSID).

En otra cohorte de nacimiento que reside junto a un puerto contaminado con PCB en Massachusetts, se evaluó la relación entre la sangre del cordón umbilical, los PCB y el DDE, y el desempeño en la BNBAS. Este estudio observó relaciones inversas coherentes entre las medidas de la BNBAS de deficiencia de atención y los niveles de

PCB y DDE en los recién nacidos.[22] Por el contrario, un estudio similar en una comunidad agrícola no logró mostrar una relación entre la exposición prenatal al DDT/DDE y la BNBAS.[23] El seguimiento prospectivo de estas cohortes de nacimiento sugiere que la exposición prenatal a pesticidas tiene efectos a largo plazo en el neurodesarrollo de los niños.[24, 25]

En un estudio de niños expuestos al hexaclorobenceno (HCB) durante la gestación, se demostró una relación a los 4 años de edad entre la exposición al HCB y la escala de competencia social preescolar de California y una escala de puntuación del TDAH.[26] Cuanto mayor es la exposición, peor es el desempeño en la escala de competencia social y mayores son las puntuaciones del TDAH. En la cohorte agrícola del valle de Salinas, se investigaron los efectos de la exposición a insecticidas organofosforados evaluados con base en el control de los metabolitos urinarios maternos durante el embarazo y en los niveles urinarios posnatales evaluados en niños pequeños. Se han observado tasas más altas de síntomas asociados con el trastorno generalizado del desarrollo en asociación con la exposición tanto prenatal como posnatal. La exposición prenatal también se asoció con puntuaciones de desempeño más bajas en el índice de desarrollo mental (MDI) de las escalas de desarrollo infantil de Bayley (BSID). Por el contrario, los investigadores informan que la exposición posnatal se asocia con mejores MDI en esta cohorte. Si bien el motivo de esta discrepancia no está claro, una hipótesis es que los niños con MDI más altos pueden tener un mayor comportamiento exploratorio que influye en su exposición posnatal.[17]

En esta cohorte, el aumento del DDT prenatal se asoció con disminuciones en el índice de desarrollo psicomotor (PDI) evaluado a los 6 y 12 meses de edad, pero no a los 24 meses. Los niveles prenatales de DDE también se asociaron con una disminución del PDI, pero solo a los 6 meses de edad. Las disminuciones en el MDI a las edades de 12 y 24 meses estuvieron relacionadas con los niveles de DDT. No se observó ninguna relación significativa con el DDE en el MDI.[27]

Se han realizado estudios similares sobre el neurodesarrollo en niños más pequeños en cohortes de nacimiento urbanas. Estos demuestran efectos adversos coherentes de la exposición prenatal al clorpirifós en la función del neurodesarrollo en los dominios funcionales motores y mentales a los 3 años de vida.[28, 29]

Un conjunto de investigaciones asocia la exposición a pesticidas con el TDAH y el autismo.

Efectos crónicos en niños en edad escolar

Un conjunto de investigaciones en rápido crecimiento asocia la exposición a pesticidas con trastornos del comportamiento, incluidos el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA), que se manifiestan en niños en edad preescolar y escolar. Un análisis de casos y controles utilizando datos del estado de California sobre el diagnóstico de autismo y un mapa espacio-temporal de aplicaciones de pesticidas determinó que el riesgo de TEA se asociaba de manera coherente con la proximidad residencial a las aplicaciones de pesticidas organoclorados que ocurrían alrededor del período de embriogénesis del SNC.[30]

El seguimiento de la cohorte de Massachusetts analizada en la subsección anterior mostró una asociación entre la exposición prenatal a organoclorados y tasas más altas de TDAH en la edad escolar. Esta asociación fue coherente tanto para los PCB como para el DDE.[31] Un análisis transversal de la Encuesta Nacional de Examen sobre Salud y Nutrición (NHANES) de 2000-2004 vinculó una muestra representativa de metabolitos OP urinarios de niños estadounidenses con diagnósticos de TDAH.[32] El aumento de las medidas de comportamiento del TDAH utilizando la lista de verificación de comportamiento infantil (CBCL) en la cohorte del valle de Salinas determinó que la exposición prenatal a OP se asoció con una puntuación de percentil >70 en el índice de confianza del TDAH (cociente de posibilidades [OR] = 5,1, intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,7-15,7) y el indicador compuesto de TDAH (OR = 3,5; IC del 95 %, 1,1-10,7). Otras medidas también fueron positivas, pero no alcanzaron significación estadística.[33]

Se investigó la relación de la exposición a pesticidas con el retraso del crecimiento y el neurodesarrollo anormal en niños ecuatorianos en edad escolar.[34] Setenta y dos niños menores de 9 años en 2.º y 3.er grados fueron estudiados mediante exámenes físicos detallados y exámenes de neurodesarrollo. La exposición prenatal a pesticidas estuvo determinada por los antecedentes laborales maternos. Muchas de estas madres trabajaban en actividades de producción de flores que generaban una exposición extensa a pesticidas.

La exposición simultánea en los niños se evaluó midiendo los niveles de acetilcolinesterasa (AChe) en los glóbulos rojos y los metabolitos organofosforados en la orina. Muchos de los niños sufrían retraso en el crecimiento relacionado con la mala nutrición en el útero y en los primeros años de vida. Tanto el retraso del crecimiento como la exposición a pesticidas se asociaron con un menor desempeño en la prueba de razonamiento visual de Stanford-Binet, y algunas de las mejores puntuaciones en la prueba de razonamiento visual provinieron de niños sin retraso del crecimiento ni exposición a pesticidas. Las variables independientes de retraso del crecimiento y exposición a pesticidas parecieron contribuir cada una de forma independiente al efecto adverso. La exposición simultánea a organofosforados afectó solo al tiempo de reacción simple. Este estudio proporciona pruebas de que la mala nutrición, común en muchos niños expuestos a pesticidas en países en desarrollo o en entornos agrícolas, puede aumentar los efectos adversos de la exposición a pesticidas.

Recientemente, se publicaron varios estudios de niños en edad escolar con exposición prenatal. Aunque los resultados no son idénticos, estos estudios sugieren que los resultados adversos del neurodesarrollo persisten tanto en entornos urbanos como agrícolas en niños seguidos en cohortes longitudinales.[24, 25, 35] Uno de estos estudios informó que los efectos adversos en el neurodesarrollo estaban relacionados con la exposición prenatal, pero no con la exposición posnatal.[25] Los otros estudios no diferenciaron entre la exposición prenatal y posnatal, por lo que no está claro si la exposición posnatal contribuye o no a los efectos en el neurodesarrollo.

Los estudios de niños en edad escolar con exposición prenatal sugieren resultados adversos del neurodesarrollo tanto en entornos urbanos como agrícolas.

Efectos crónicos en adultos después de una exposición de bajo nivel

En los adultos, ha habido un interés considerable en los efectos sobre el sistema nervioso de la exposición crónica y de bajo nivel a los pesticidas. Una revisión reciente de las pruebas sobre la asociación entre la exposición a pesticidas y la disfunción neurológica enumeró 38 publicaciones que informan diversos resultados neurológicos de la exposición.[36] Los estudios se centraron en exposiciones de bajo nivel en adultos y pueden agruparse en 2 categorías amplias. La primera categoría son los estudios transversales y longitudinales de personas ocupacionalmente expuestas, que observan una amplia gama de resultados. La segunda se centra en poblaciones similares en relación con resultados de enfermedades específicas, sobre todo en el área neurológica, la enfermedad de Parkinson (EP).

Entre la primera categoría de estudios, un estudio transversal más antiguo evaluó la neurotoxicidad en aplicadores de pesticidas expuestos a organofosforados. En este estudio, se pensó que un aumento en el umbral de detección de vibración representaba una pérdida de la función del nervio periférico.[37] Un estudio más reciente de aplicadores de termiticida expuestos a clorpirifós sugirió cierto grado de efectos adversos sobre la función neurológica en un subconjunto de pruebas, específicamente las pruebas en tableros perforados y de balanceo postural. Hubo un aumento significativo en los síntomas autoinformados en el grupo expuesto. Estas diferencias fueron más marcadas en las personas con una exposición más prolongada, lo que sugiere un efecto acumulativo a largo plazo.[38]

En un estudio de trabajadores agrícolas, como indicador de la exposición a pesticidas, se observó que los trabajadores agrícolas tenían un desempeño más deficiente en varias pruebas neuroconductuales en comparación con los grupos de control no agrícolas. En particular, los trabajadores agrícolas obtuvieron peores resultados en las pruebas de golpeteo (coeficiente [regresión lineal] = 4,13, IC del 95 %, 0,0-8,27) y de balanceo postural (coeficiente = 4,74, IC del 95 %, -2,2-11,7). Estos efectos estaban fuertemente relacionados con la duración de la exposición, ya sea que se observaran en trabajadores actuales o anteriores.[39] Un estudio longitudinal prospectivo de 5 años de duración de aplicadores de pesticidas autorizados, el Estudio de Salud Agrícola (AHS), informó que los síntomas en el momento de la

inscripción estaban fuertemente correlacionados con la exposición previa a pesticidas. Los síntomas informados, como dolor de cabeza, fatiga, insomnio, tensión, irritabilidad, mareos, depresión y entumecimiento en manos y pies, estaban relacionados con la duración de la exposición a los pesticidas antes de la inscripción. La relación aún se observó después de excluir a personas con antecedentes de intoxicación aguda por pesticidas u otros eventos aislados con alta exposición personal. Las asociaciones más fuertes fueron con fumigantes, organofosforados y organoclorados.[40] Este mismo estudio informó una asociación entre la depresión diagnosticada por un médico y 3 patrones de exposición a pesticidas: intoxicación aguda diagnosticada por un médico (OR = 2,57, IC del 95 %, 1,74-3,79), un evento de alta exposición a pesticidas (OR = 1,65, IC del 95 %, 1,33-2,05) y exposición acumulada alta (OR = 1,54, IC del 95 %, 1,16-2,04). Es interesante que el estudio documentó los dos últimos patrones en ausencia de un episodio de intoxicación aguda diagnosticada por un médico.[41]

Varios estudios han examinado la posible asociación entre la exposición a pesticidas y la enfermedad de Parkinson (EP). Se comparó una cohorte de 238 personas en el estado de Washington que estuvieron expuestas ocupacionalmente a pesticidas con 72 personas no expuestas. En este estudio, se informó una asociación entre la exposición a pesticidas y la EP en el tercil más alto de los años de exposición (índice de prevalencia 2,0; IC del 95 %, 1,0-4,2).[42] El AHS evaluó la asociación entre la prevalencia de la EP diagnosticada por un médico y el uso de pesticidas. Los casos se compararon con una cohorte que no informó EP. Se observaron asociaciones con los días acumulados de exposición en el momento de la inscripción inicial, el uso personal frecuente de pesticidas y algunos pesticidas específicos (dieldrín, maneb, paraquat y rotenona).[43] Varios estudios *post mortem* de personas con EP han informado una asociación positiva entre los niveles tisulares de dieldrín y la EP. Una evaluación de la verosimilitud biológica de la causalidad concluyó que había pruebas suficientes de la causalidad para justificar una evaluación adicional y estudios mecanicistas específicos en modelos animales.[44] Las revisiones sistemáticas de las pruebas de la asociación entre la EP y la exposición a pesticidas generalmente han concluido que existes pruebas de una asociación. Sin embargo, en la actualidad, no hay pruebas suficientes para concluir que la exposición a pesticidas específicos sea causante de la EP.[45, 46]

Después de estas revisiones sistemáticas, varios estudios adicionales han evaluado la relación entre la EP y los pesticidas. Un estudio de casos y controles realizado en varios países sobre exposición a pesticidas y EP observó una exposición significativa entre los resultados del cuestionario administrado por el entrevistador que mostraban una alta exposición a pesticidas y EP (OR = 1,41, IC del 95 %, 1,06-1,88).[47] Otro estudio de casos y controles en múltiples sitios evaluó el riesgo de EP en diversas ocupaciones donde puede ocurrir exposición a sustancias tóxicas, incluidos los pesticidas. El riesgo de EP se asoció con el uso de cualquier pesticida (OR = 1,99; IC del 95 %, 1,12-3,21). También se observó un mayor riesgo para cualquiera de los otros 8 pesticidas seleccionados *a priori* que tienen un mecanismo que puede estar asociado con la EP (OR = 2,2, IC del 95 %, 1,02-4,75) y para el herbicida 2,4-D (OR = 2,59 , IC del 95 %, 1,03-6,48).[48] Para abordar la dificultad de la evaluación de la exposición, se llevó a cabo un estudio de casos y controles utilizando un sistema de información geográfica (SIG) que integraba direcciones de sujetos anteriores y registros de fumigaciones agrícolas con pesticidas de California para caracterizar la exposición. Descubrieron que los sujetos que vivieron a menos de 500 m de un campo rociado con paraquat y maneb durante el período de 1974-1989 tenían cuatro veces más probabilidades de tener la enfermedad de Parkinson que el grupo de control (OR = 4,17, IC del 95 %, 1,15-15,16).[49]

Los estudios en animales ofrecen pruebas de la base de una asociación mecánica con algunos pesticidas y el desarrollo de la EP o características parkinsonianas. Dos fungicidas, mancozeb y maneb, tienen toxicidad dependiente de la dosis en las células dopaminérgicas de ratas. Tanto el componente orgánico del fungicida como el ion de manganeso contribuyeron a la toxicidad.[50] Otros pesticidas de gran interés en su relación con la EP incluyen 2,4-D, paraquat, diquat, permetrina, dieldrín y rotenona.[48, 51]

(En estudios de trabajadores agrícolas en el Estudio de Salud Agrícola)

Síntomas como dolor de cabeza, fatiga, insomnio, tensión, irritabilidad, mareos, depresión y entumecimiento en manos y pies (en adultos) estaban relacionados con la duración de la exposición a los pesticidas.

CÁNCER

Los datos epidemiológicos respaldan asociaciones para el cáncer en niños y en adultos,[2, 3, 52, 53] y la exposición ocupacional desempeña un papel en el desarrollo del cáncer tanto en adultos como en niños. Sin embargo, los tipos de cáncer más comunes varían entre niños y adultos, y como tales, las asociaciones entre pesticidas y cáncer se tratan por separado en esta sección. Como se señaló al comienzo de este capítulo, un problema común al evaluar las relaciones entre el cáncer y los pesticidas, particularmente en niños, es la relativa rareza de los diagnósticos de cáncer.[3, 53]

Se han publicado varios metanálisis y revisiones sistemáticas sobre la asociación entre la exposición a pesticidas y el cáncer. En la mayoría de los casos, estos análisis y revisiones sirven como fuente principal de información para las secciones siguientes sobre cánceres en niños y en adultos.

Sistemas de clasificación de carcinogenicidad en humanos

Todos los principios activos de los pesticidas deben probarse en animales o mediante pruebas *in vitro* para determinar su probabilidad de causar cáncer. La División de Efectos sobre la Salud del Programa de Pesticidas de la EPA realiza una revisión independiente de todas las pruebas disponibles para clasificar los principios activos según su potencial para causar cáncer. Los sistemas de clasificación han cambiado en los últimos 30 años, pasando de utilizar un sistema de calificación con letras lanzado originalmente en 1986 a un método que utiliza frases descriptivas basadas en el peso de las pruebas. Según el antiguo sistema de calificación con letras, una calificación de "B" era "probable carcinógeno", "C" equivalía a ser clasificado como "posiblemente cancerígeno", "D" era "no clasificable en cuanto a carcinogenicidad humana", y "E" era clasificado como "pruebas de no carcinogenicidad para los humanos".

El sistema actual fue propuesto en 1996, revisado en 1999 y publicado como informe final, *Directrices para la evaluación de riesgos carcinógenos*, en 2005 por la EPA. El informe utiliza 1 de 5 frases específicas para designar carcinogenicidad: "cancerígeno para los humanos", "probablemente cancerígeno para los humanos", "pruebas sugestivas de potencial cancerígeno", "información inadecuada para evaluar

RESUMEN DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE CARCINÓGENOS

Sistema de clasificación de la EPA de 1986
- Grupo B: Probable carcinógeno humano
- Grupo C: Posible carcinógeno humano
- Grupo D: No clasificable en cuanto a carcinogenicidad humana
- Grupo E: Pruebas de no carcinogenicidad en humanos

Sistema de clasificación de la EPA de 2005
- Cancerígeno: Cancerígeno para los humanos
- Probable: Probablemente cancerígeno para los humanos
- Sugestivo: Pruebas sugestivas de potencial cancerígeno
- Inadecuado: Información inadecuada para evaluar el potencial cancerígeno
- No probable: No es probable que sea cancerígeno para los humanos

Sistema de clasificación del CIIC
- Grupo 1: Cancerígeno para los humanos
- Grupo 2A: Probablemente cancerígeno para los humanos
- Grupo 2B: Posiblemente cancerígeno para los humanos
- Grupo 3: No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los humanos
- Grupo 4: Probablemente no sea cancerígeno para los humanos

Los datos respaldan las asociaciones entre la exposición ocupacional a pesticidas y el cáncer tanto en adultos como en niños.

el potencial cancerígeno" y "no es probable que sea cancerígeno para los humanos". Esta información está disponible únicamente a través de un informe enviado por correo electrónico desde el sitio web de la EPA *http://www.epa.gov/pesticides/carlist*. Aunque las nuevas directrices están vigentes desde 2005, no todos los pesticidas han sido evaluados según las directrices sobre el cáncer de 2005. Los principios activos de los pesticidas clasificados mediante la designación anterior con letras pueden revaluarse caso por caso.

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) estableció otro sistema de clasificación para sustancias químicas potencialmente cancerígenas. Este sistema clasifica los productos químicos utilizando un sistema de clasificación del 1-4. Una clasificación de 1 indica que la sustancia química es cancerígena para los humanos. Una categoría de 2 se divide entre 2A (probablemente cancerígeno para los humanos) y 2B (posiblemente cancerígeno para los humanos). Una categoría de 3 indica que la sustancia química no es clasificable en cuanto a su potencial cancerígeno. Generalmente, esta categoría se utiliza cuando no hay pruebas suficientes en humanos o animales para establecer una relación causante de cáncer. El grupo 4 indica que la sustancia química probablemente no sea cancerígena para los humanos.

La tabla al final de este capítulo enumera pesticidas seleccionados y su clasificación de carcinogenicidad. La lista no pretende ser exhaustiva, sino que es un intento de enumerar los agentes que se utilizan con mayor frecuencia o que tienen una mayor probabilidad de ser cancerígenos en los humanos. Incluye una serie de sustancias químicas que se clasificaron tanto en los sistemas más nuevos como en los más antiguos de la EPA. La lista incluye algunos insecticidas piretroides, cuyo uso residencial ha aumentado a medida que muchos de los organofosforados han sido eliminados.

La tabla al final de este capítulo enumera pesticidas seleccionados y su clasificación de carcinogenicidad.

Asociaciones entre el cáncer infantil y los pesticidas

Las relaciones entre los cánceres infantiles y los pesticidas se resumieron en dos artículos de revisión: el primero, de Zahm y Ward en 1998; y una actualización publicada en 2007 por Infante-Rivard. Los tipos de cáncer pediátrico con las pruebas más convincentes de una asociación con los pesticidas son la leucemia y los tumores cerebrales. Es de destacar que, en la mayoría de los estudios revisados, todas las formas de leucemia se consideraron en un grupo debido a la cantidad insuficiente de ciertos tipos de leucemia, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA) o leucemia mielocítica aguda (LMA). Hubo algunos estudios de tamaño suficiente que pudieron evaluar la LLA por separado. Los tumores cerebrales también se informan como grupo y no como tipos de tumores individuales, ya que son incluso menos frecuentes que la leucemia infantil.[3, 53]

Los tipos de cáncer pediátrico con las pruebas más convincentes de una asociación con los pesticidas son la leucemia y los tumores cerebrales.

Leucemia infantil

Trece de los 18 estudios revisados en el artículo de Zahm y Ward de 1998 encontraron un mayor riesgo de leucemia después de la exposición a pesticidas. La exposición notificada más común no estuvo relacionada con la producción agrícola, sino más bien con el uso de insecticidas domésticos durante el embarazo o durante el período previo a la concepción. Como se mencionó anteriormente, la mezcla de tipos de leucemia y el sesgo de recuerdo estuvieron entre las limitaciones de estos estudios anteriores.[53]

Infante-Rivard revisó 12 estudios más recientes en 2007.[3] La mayoría de estos estudios fueron más amplios y utilizaron metodologías de evaluación de la exposición de mayor calidad. Cinco encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la leucemia y la exposición a pesticidas.[54, 55, 56, 57, 58]

Dos incluyeron una evaluación detallada de la exposición y pudieron demostrar un efecto dosis-respuesta.[56, 58] El estudio más grande incluyó a 491 sujetos y limitó el resultado a la leucemia linfocítica aguda. En este estudio, el uso residencial materno durante el embarazo de herbicidas (OR = 1,84, IC del 95 %, 1,32, 2,57), insecticidas para plantas (OR = 1,97, IC del 95 %, 1,32-2,94) y "pesticidas para árboles" (OR = 1,70, IC del 95 %, 1,12-2,59) se asoció con la LLA. La exposición infantil (desde el nacimiento hasta el diagnóstico de LLA) a insecticidas para plantas (OR = 1,41, IC del 95 %, 1,06-1,86) y herbicidas (OR = 1,82, IC del 95 %, 1,31-2,52) también se asoció significativamente.[56] Dos estudios del mismo autor no encontraron una asociación entre la residencia del niño cerca de la aplicación de pesticidas relacionados con la agricultura y la leucemia infantil,[59] ni entre la residencia materna cerca de la aplicación de pesticidas agrícolas en el momento del nacimiento del niño y la leucemia infantil.[60]

Se han realizado 2 metanálisis adicionales que exploran más a fondo las asociaciones entre pesticidas y leucemia, y respaldan las asociaciones descritas anteriormente. El primer metanálisis examinó la exposición ocupacional de los padres a pesticidas y la leucemia, y el segundo se centró en estudios de pesticidas en el hogar y el jardín.[61, 62] En el primer estudio, se determinó que la exposición ocupacional materna estaba asociada con la leucemia; los OR informados fueron 2,09, IC del 95 %, 1,51-2,88 para la exposición a pesticidas en general; 2,38, IC del 95 %, 1,56-3,62 para la exposición a insecticidas; y 3,62, IC del 95 %, 1,28-10,3 para la exposición a herbicidas. No se encontraron asociaciones para la exposición ocupacional paterna.[62] En el metanálisis centrado en la exposición a través del uso de pesticidas en el hogar y el jardín, se incluyeron 15 estudios, y la exposición durante el embarazo a pesticidas, insecticidas y herbicidas no especificados se asoció con la leucemia (OR = 1,54, IC del 95 %, 1,13-2,11; OR = 2,05, IC del 95 %, 1,80-2,32; y OR = 1,61, IC del 95 %, 1,2-2,16, respectivamente).[61]

Tumores cerebrales infantiles

En la revisión de 1998 de Zahm y Ward, 12 de los 16 estudios presentaron pruebas de una asociación entre la exposición a pesticidas y los tumores cerebrales infantiles, y 7 de ellos alcanzaron significación estadística. De manera similar a los hallazgos con la leucemia, los usos domésticos por parte de los padres (hogar y jardín, y mascotas domésticas) fueron las exposiciones asociadas más comúnmente. El número de niños con tumores cerebrales es incluso menor que el de leucemia, por lo que se utilizaron todos los tipos de tumores cerebrales para definir los "casos".[53]

Como se observó con la leucemia, el conjunto de pruebas que estima una asociación entre los tumores cerebrales y los pesticidas desde 1998 es más sólido, con estudios más amplios y una mejor evaluación de la exposición. Nueve de 10 estudios en la revisión de Infante-Rivard de 2007 demostraron un mayor riesgo de tumores cerebrales después de la exposición materna o paterna, y 3 de los estudios alcanzaron significación estadística.[63, 64, 65] En todos los estudios, se demostró que la exposición prenatal a insecticidas, particularmente en el hogar, así como la exposición ocupacional tanto materna como paterna antes de la concepción hasta el nacimiento, representaban los factores de riesgo más sostenidos.[63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71] El estudio de casos y controles más grande (321 casos) limitó la definición de caso a astrocitomas y observó un OR de 1,9, IC del 95 %, 1,1-3,3, después de la exposición materna preconcepcional/prenatal a insecticidas.[65] Un estudio de cohortes realizó el seguimiento de 235 635 niños y encontró una asociación entre todos los tumores cerebrales y la exposición paterna a pesticidas inmediatamente antes de la concepción (RR = 2,36, IC del 95 %, 1,27-4,39).[63]

En resumen, existen pruebas relativamente sostenidas de un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cánceres infantiles después de la exposición preconcepcional o prenatal a pesticidas. Las pruebas más sólidas parecen ser las de la LLA, la forma más común de leucemia infantil. La exposición materna a insecticidas y la exposición ocupacional paterna parecen conllevar el mayor riesgo.

Existes pruebas de un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cánceres infantiles después de la exposición preconcepcional o prenatal a pesticidas.

Asociaciones entre los pesticidas y el cáncer en adultos

Bassil *et al.* realizó una revisión sistemática del cáncer y los pesticidas, que incluyó estudios en niños y adultos. Dos revisores capacitados evaluaron la calidad metodológica de cada estudio utilizando una herramienta de evaluación estandarizada con una alta confiabilidad entre evaluadores. En la revisión, solo se incluyeron estudios con una calificación global de 4 o más.[2]

Muchos de los estudios que evalúan las relaciones entre los cánceres en adultos y los pesticidas se llevan a cabo en el ámbito ocupacional. En la mayoría de los estudios, se observaron asociaciones entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de leucemia y linfoma no Hodgkin. Los tumores sólidos de próstata, páncreas, riñón y mama se encuentran entre los hallazgos más constantes en los estudios en adultos. Como se observó en numerosos estudios sobre los resultados en la niñez, la determinación de si la exposición realmente ocurrió y la magnitud de la exposición son debilidades recurrentes en los estudios en adultos.

Linfoma no Hodgkin y otros cánceres hematopoyéticos

De los 27 estudios sobre linfoma no Hodgkin (LNH) que cumplieron con los criterios de calidad en la revisión de Bassil, 23 encontraron asociaciones positivas. Casi la mitad de estos estudios se realizaron en cohortes de adultos de diversos grupos ocupacionales, incluidos agricultores, aplicadores de pesticidas, paisajistas y quienes trabajaban en la fabricación de pesticidas. Diez de los 12 estudios de cohortes informaron una asociación positiva, y 4 alcanzaron significación estadística. Uno de los estudios de cohortes más grandes demostró un riesgo relativo (RR) de 2,1 (IC del 95 %, 1,1-3,9). Once de los 13 estudios de casos y controles (excluye un estudio positivo en niños) también demostraron una asociación entre la exposición ocupacional y el LNH, y 7 alcanzaron significación estadística. Los estudios trataban sobre múltiples clases de pesticidas.[2]

Los tumores de próstata, páncreas, riñón y mama se encuentran entre los hallazgos más constantes.

En 2007, se publicó otro metanálisis de estudios de casos y controles que examinaban la relación entre la exposición a pesticidas y los cánceres hematopoyéticos. Los autores revisaron 36 estudios de casos y controles. Después de excluir los estudios con fallas metodológicas o problemas con los datos, un estudio que incluía cánceres no hematopoyéticos y un estudio escrito en italiano, quedaron 13 estudios para el análisis. Los cánceres evaluados en el metanálisis fueron LNH, leucemia y mieloma múltiple.[72] El meta-OR general para LNH fue 1,35, IC del 95 %, 1,2-1,5. También se demostró un mayor riesgo de leucemia y mieloma múltiple, aunque ambos estuvieron próximos a alcanzar significación estadística (OR = 1,35, IC del 95 %, 0,9-1,2; y OR = 1,16, IC del 95 %, 0,99-1,36). Los autores también realizaron una metarregresión para tener en cuenta la heterogeneidad entre los estudios. Descubrieron que la exposición durante más de 10 años aumentaba el riesgo de todos los cánceres hematopoyéticos (mOR = 2,18, IC del 95 %, 1,43-3,35) y de LNH (mOR = 1,65, IC del 95 %, 1,08-2,51).[72]

Al igual que con otros estudios epidemiológicos del cáncer discutidos anteriormente, la principal limitación fue la falta de información suficiente sobre la exposición en muchos de los estudios. Además, los estudios de cohortes en el metanálisis anterior solo enumeraban la clase de pesticida y el correspondiente OR (herbicidas o insecticidas) en lugar del pesticida específico.[72] Otros estudios han demostrado los riesgos de ciertos pesticidas en particular. Un estudio de cohortes bien diseñado informó los riesgos asociados con el mecoprop, un herbicida clorofenoxi.[73] Otro estudio demostró los riesgos de otro herbicida clorofenoxi, el ácido metil fenoxiacético (MCPA), y del glifosato.[74] Otro estudio demostró un aumento significativo del riesgo de LNH en sujetos expuestos al 2,4-D.[75] El Estudio de Salud Agrícola demostró un riesgo de desarrollar leucemia después de la exposición al diazinón.[76]

Cáncer de próstata

Se ha sospechado que la exposición a pesticidas puede estar asociada con el cáncer de próstata. Esta asociación puede estar relacionada con pesticidas hormonalmente activos,

conocidos como "alteradores endocrinos".[77] De los 8 estudios incluidos en la revisión de Bassil, todos demostraron asociaciones positivas entre la exposición a pesticidas y el cáncer de próstata.[77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84] Un estudio particularmente bien diseñado de la cohorte de salud agrícola incluyó a 55 000 hombres en Iowa y Carolina del Norte. Los autores descubrieron que los agricultores que aplicaban pesticidas tenían un aumento pequeño pero significativo en el cáncer de próstata en comparación con la población masculina general en Iowa y Carolina del Norte (tasa de incidencia estandarizada de cáncer de próstata de 1,14 [1,05-1,24]). El estudio también evaluó el riesgo de pesticidas específicos investigando alrededor de 50 pesticidas diferentes a los que el agricultor estuvo "alguna vez expuesto" y encontró asociaciones positivas con carbofurano, permetrina, aldrina y DDT. Cada OR estuvo entre 1,25 y 1,38, todos con IC del 95 % estadísticamente significativos. Sin embargo, entre aquellos que estaban en la "categoría de exposición más alta", se observó una estimación de riesgo de 3,47 (IC del 95 %, 1,37-8,76) para el fumigante bromuro de metilo. Además, 6 pesticidas (clorpirifós, fonofos, cumafós, forato, permetrina y butilato) se asociaron positivamente con el cáncer de próstata en hombres con antecedentes familiares de este tipo de cáncer.[83]

Casi al mismo tiempo que se publicó la revisión de Bassil, Mink *et al.* presentó otro artículo de revisión sobre el cáncer de próstata. Los 2 autores revisaron y evaluaron de forma independiente cada estudio para su inclusión o exclusión, y se conciliaron las discrepancias. Los autores incluyeron 13 estudios (8 de cohortes, 5 de casos y controles) en su revisión final; sin embargo, no informaron el número total de estudios revisados y excluidos. A pesar de algunos hallazgos positivos dispersos en algunos de los estudios que revisaron, los autores concluyeron que no existía un vínculo causal entre los pesticidas y el cáncer de próstata.[52]

Dos estudios de casos y controles realizados por Settimi *et al.* evaluaron el cáncer de próstata entre trabajadores agrícolas e incluyeron un cuestionario completo para evaluar las exposiciones y los posibles factores de confusión. El primer estudio evaluó numerosos tipos de cánceres y demostró un riesgo excesivo de cáncer de próstata entre agricultores y trabajadores agrícolas (OR = 1,4, IC del 95 %, 1,0-2,1). Cuando el análisis se limitó a quienes aplicaban pesticidas, el OR fue de 1,7, IC del 95 %, 1,2-2,6.[85] La evaluación de las clases de pesticidas y de los pesticidas individuales dentro de las clases demostró especificidad de riesgo para los insecticidas organoclorados. Se encontraron OR elevados para el cáncer de próstata por "estar alguna vez expuesto" a todos los organoclorados, DDT, dicofol y tetradifón. Todos los OR fueron estadísticamente significativos y fueron un poco más altos para aquellos que informaron más de 15 años de exposición en comparación con los "alguna vez expuestos".[78]

Otro estudio de casos y controles incluyó datos sobre exposición, dieta, estilo de vida y factores ocupacionales. Se encontró una asociación positiva para la exposición a pesticidas, pero los IC del 95 % fueron amplios. Esto puede haber sido atribuible al pequeño tamaño del estudio (40 casos) y al menor número de informes sobre exposición a pesticidas.[86] Otros 2 estudios de casos y controles no encontraron asociación con el cáncer de próstata y el uso de pesticidas.[87, 88]

Tumores del riñón

Un artículo de revisión reciente evaluó el cáncer de riñón en adultos (principalmente carcinoma de células renales) después de la exposición ocupacional a pesticidas. Esta revisión incluyó 4 estudios, cada uno de los cuales observó asociaciones positivas entre los pesticidas y el cáncer renal.[89, 90, 91, 92]

Otras asociaciones entre el cáncer en humanos y los pesticidas

Actualmente, varios agentes diferentes utilizados como conservantes de la madera se clasifican como probables carcinógenos. El pentaclorofenol (PCP) ha sido clasificado como B2 (probable carcinógeno humano). En los humanos, se ha asociado con el sarcoma de tejidos blandos y con cánceres de riñón y tubo digestivo; sin embargo, no se ha establecido un vínculo causal.[89, 93] En los datos sobre animales presentados a la EPA de Estados Unidos para respaldar el nuevo registro de tumores hepáticos por PCP, se observaron feocromocitomas y hemangiosarcomas, lo que respalda la clasificación B2.[94]

El arsénico está bien establecido como carcinógeno humano. Los estudios muestran que la exposición al arsénico puede provocar una desregulación epigenética, incluida la metilación del ADN, la modificación de la histona y la expresión de micro-ARN.

Estas alteraciones pueden desempeñar un papel mecanicista en el desarrollo del cáncer, pero los estudios a largo plazo aún no lo han confirmado.[95] Los principales tipos de cáncer causados por el arsénico incluyen tumores de pulmón, vejiga y piel. En ocasiones, las pápulas hiperqueratósicas descritas anteriormente han sufrido una transformación maligna. Años después de la exposición, los hallazgos dermatológicos incluyen carcinoma de células escamosas y de células basales, a menudo en áreas protegidas del sol.[96]

Una revisión reciente sobre el cáncer de pulmón y el arsénico evaluó 9 estudios transversales, 6 estudios de cohortes y 2 estudios de casos y controles. A pesar de las limitaciones de algunos de los diseños de los estudios, los índices de riesgo y los índices de mortalidad estandarizados fueron invariablemente altos en casi todos los estudios. Las pruebas fueron más sostenidas en niveles altos de exposición, mientras que fueron débiles o inexistentes sobre el desarrollo de cáncer por exposición a niveles más bajos de arsénico a través del agua potable contaminada (<100 µg/l).[97]

EFECTOS DE LOS ALTERADORES ENDOCRINOS AMBIENTALES

Durante los últimos 15 años, ha habido un interés creciente en la capacidad de las sustancias químicas ambientales para alterar los sistemas endocrinos. Muchos pesticidas, vehículos de pesticidas y contaminantes tienen propiedades de alteración endocrina según estudios *in vitro* y en animales. Si bien los datos sobre los efectos en los humanos siguen siendo algo fragmentarios y no concluyentes, el peso de las pruebas procedentes de múltiples líneas de investigación parece respaldar la preocupación por los efectos en los humanos. Estos efectos se analizan brevemente a continuación, junto con la literatura que respalda estas afirmaciones.

Los datos relacionados con la alteración endocrina humana se han vuelto cada vez más sólidos para respaldar el papel de los pesticidas. Las investigaciones en esta área continúan desarrollándose ampliamente.

La biología celular de la alteración endocrina es muy compleja y ha sido revisada exhaustivamente. Si bien los detalles están fuera del alcance de este manual, se dirige al lector a una de varias revisiones para obtener información más específica.[98, 99, 100] Como grupo, los agentes exógenos, incluidos los pesticidas, que afectan el sistema endocrino han sido denominados "sustancias químicas alteradoras endocrinas" (EDC). Se han identificado varios mecanismos básicos, incluida la interacción directa con los receptores nucleares (NR), la alteración de la señalización de NR y los cambios en la disponibilidad hormonal. Existes pruebas *in vitro* de esto último para varios pesticidas, mediante la alteración de la actividad de la enzima P450 que influye en la disponibilidad de hormonas esteroides, ya sea aumentando o disminuyendo las tasas de metabolismo. Por ejemplo, se ha demostrado que el metoxicloro interfiere con la 5'desyodasa en el hígado.[101]

Toxicología animal

Los estudios en animales realizados en el laboratorio sugieren que algunos pesticidas pueden alterar los sistemas endocrinos de una variedad de animales. Se ha demostrado que la vinclozolina, un fungicida con baja toxicidad aguda, es un potente antiandrógeno en ratas cuando la exposición se produce en el útero.[102] Se ha demostrado que la exposición de ratas hembra al DDT conduce a una pubertad precoz.[103] Se ha demostrado que el lindano afecta la síntesis de esteroides suprarrenales.[104] Existen pruebas considerables de que una variedad de sustancias químicas, incluidos algunos pesticidas, afectan la función tiroidea en los animales.[105, 106]

Un apoyo adicional a los efectos proviene de observaciones en la vida silvestre. Estos estudios representan la base de pruebas más sólida sobre diversos efectos endocrinos de muchas clases diferentes de pesticidas. Solo se mencionan unos pocos ejemplos debido a limitaciones de espacio. Se demostró un fuerte efecto antiandrógeno en caimanes en un lago de Florida en respuesta a una fuerte contaminación con pesticidas como dicofol, DDT y DDE.[107, 108] Asimismo, se ha demostrado una asociación relativamente fuerte entre el biocida tributilestaño (TBT) y el pseudohermafroditismo en 150 especies de caracoles.[109] Se ha observado que los mamíferos marinos tienen altos niveles de contaminación con una variedad de sustancias químicas, incluidos pesticidas como DDT, DDE, mirex, dieldrín y metabolitos de clordano.[110] Estos contaminantes se han relacionado potencialmente con fallas reproductivas y otros efectos debido a su acción endocrina. Por ejemplo, se demostró que los

PCB en las focas y los osos polares afectan la función tiroidea. Curiosamente, los niveles de PCB y pesticidas organoclorados se correlacionan negativamente con los niveles de testosterona en los osos polares macho, pero los PCB se correlacionan positivamente con la testosterona en los osos polares hembra. Cada una de estas alteraciones de la testosterona puede contribuir a cambios reproductivos.[111]

Pruebas de los efectos en los humanos de la alteración endocrina

Una revisión sistemática realizada por la Sociedad de Endocrinología ha dado lugar a una declaración científica sobre los tóxicos ambientales que alteran el sistema endocrino y señala el potencial de una variedad de efectos en los humanos, que incluyen la alteración en el desarrollo de la glándula mamaria y la posible carcinogénesis, la alteración en la fertilidad masculina y el cáncer testicular, las malformaciones urogenitales masculinas, el cáncer de próstata, la alteración de la tiroides, y la obesidad.[112] Este es un campo de investigación que evoluciona rápidamente.

Resultados en los humanos relacionados con los pesticidas

Pubertad precoz. El DDE se ha relacionado con la pubertad precoz en un estudio de mujeres inmigrantes en Bélgica.[113] Aunque se ha propuesto que los pesticidas estrogénicos contribuyen a la telarquia prematura, las pruebas hasta la fecha no son concluyentes.

Lactancia alterada. En varias cohortes, se ha demostrado una correlación negativa entre el DDE y la duración de la lactancia.[114]

Cáncer de mama. Existe un interés considerable en este resultado debido a los estudios en animales y las actividades estrogénicas de pesticidas como DDT, DDE, endosulfán y atrazina. Aunque la atrazina no es un imitador directo del estrógeno, en algunos modelos, induce la formación de aromatasa, que convierte la testosterona en estradiol.[115] Este efecto no es invariable en todas las líneas celulares o modelos animales. A pesar de las pruebas de que el estrógeno es un promotor del cáncer de mama, el papel de estos pesticidas en el cáncer de mama aún no está claro en este momento. Una revisión de la EPA de Estados Unidos realizada en 1998 concluyó que la asociación entre los organoclorados y los PCB no era suficiente para concluir que fueran causas probables de cáncer de mama.[116] Una revisión realizada por la Sociedad de Endocrinología en 2009 concluyó que había pruebas suficientes de que los alteradores endocrinos modificaban la morfogénesis de la glándula mamaria en los humanos, haciéndolos más propensos al desarrollo neoplásico.[112]

Fertilidad femenina. Hay pruebas limitadas de que la fertilidad femenina puede verse disminuida en mujeres ocupacionalmente expuestas a pesticidas.[117] Sin embargo, estas pruebas no se han relacionado con exposiciones a pesticidas específicos.

Calidad del semen. Se ha observado una disminución de la calidad del semen en personas expuestas a dioxinas y PCB, que son compuestos orgánicos persistentes que se consideran relacionados con los pesticidas organoclorados.[112] Se ha demostrado que 2 agentes, la clordecona y el DBPC (dibromocloropropano), afectan la fertilidad masculina por toxicidad testicular directa a altos niveles de exposición.[118, 119] Sin embargo, no existen pruebas sólidas de una relación entre los pesticidas organoclorados y la calidad del semen. Por otro lado, existen pruebas epidemiológicas significativas de que los pesticidas no persistentes pueden alterar la calidad del semen. Esto ha sido documentado por la relación entre los metabolitos de pesticidas medidos en hombres y la calidad de su semen. Entre los compuestos implicados, algunos con pruebas más fuertes que otros, se encuentran el mercapturato de alaclor, el mercapturato de atrazina y algunos metabolitos de diazinón, clorpirifós y carbarilo.[112, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128]

Malformaciones del tracto urogenital masculino. Existen pruebas limitadas de que la exposición a sustancias químicas, incluido el DDT, se asocia con mayores tasas de criptorquidia e hipospadias. En algunos estudios, parece haber una asociación débil entre estas entidades y las concentraciones séricas maternas de estas sustancias químicas. También hay pruebas epidemiológicas que sugieren una relación entre la exposición de los padres o la comunidad a los pesticidas y estas malformaciones, sin pruebas claras de qué pesticidas son responsables.[112]

Cáncer de próstata e hiperplasia prostática. Está bien aceptado que el estado endocrino afecta fuertemente el desarrollo tanto del cáncer de próstata como de la hiperplasia prostática. Se ha demostrado que los andrógenos y los estrógenos promueven el cáncer y la hiperplasia de la próstata. Asimismo, los antiandrógenos y la castración quirúrgica pueden detener o hacer retroceder el cáncer de próstata. Parece razonable entonces que los pesticidas alteradores endocrinos desempeñen un papel en los recientes aumentos en las tasas de estos problemas. Los estudios epidemiológicos han demostrado mayores tasas de cáncer de próstata en los trabajadores agrícolas. Se ha demostrado una relación directa entre la exposición al bromuro de metilo y el cáncer de próstata en los trabajadores agrícolas.[83, 129] Además, aunque los pesticidas arsenicales tienen un uso limitado en la actualidad, el arsénico se ha asociado con el cáncer de próstata.[129] Consulte la subsección *Cáncer* de este capítulo para obtener información adicional.

Antiandrógenos. Se sabe que los ingredientes activos vinclozolina y DDT, junto con el DDE (el metabolito principal del DDT), son antiandrógenos. El efecto del DDE y el DDT sobre el hipospadias y la criptorquidia se describió anteriormente, pero los otros efectos antiandrogénicos de estos agentes en los humanos no están claros en este momento.

Sistemas neuroendocrinos reproductivos. Existe una cantidad considerable de pruebas en animales de laboratorio de que los pesticidas pueden alterar los sistemas reproductivos y afectar el comportamiento sexual. Como se señaló anteriormente, se ha demostrado que la vinclozolina altera el comportamiento sexual en ratas. Sin embargo, existen datos limitados en humanos que respalden tales efectos en niños o adultos.[112]

Función tiroidea. En el Estudio de Salud Agrícola, se demostró una asociación entre la exposición a pesticidas y la enfermedad de la tiroides en esposas de trabajadores agrícolas. Se observaron mayores cocientes de posibilidades que oscilaron entre 1,2 y 1,5 para hipotiroidismo con organoclorados, incluidos aldrina, DDT, heptacloro, lindano y clordano, aunque solo el clordano (OR = 1,3) fue estadísticamente significativo. El benomilo (3,1) y el paraquat (1,8) también tuvieron tasas significativamente elevadas de hipotiroidismo. Curiosamente, el maneb y el mancozeb parecían estar relacionados tanto con el hipotiroidismo como con el hipertiroidismo.[130] En un estudio de adultos inuits, se observaron asociaciones negativas entre algunos pesticidas organoclorados y los niveles de hormona tiroidea.[131]

La ciencia avanza rápidamente en este campo, ya que la mayoría de los estudios en poblaciones humanas se han publicado hace relativamente poco tiempo. La alteración endocrina sigue siendo objeto de intensas investigaciones a un ritmo que sugiere descubrimientos importantes en la próxima década.

ASMA

El papel de los pesticidas en el desarrollo o la exacerbación del asma se planteó como hipótesis y se encuentra en investigación. Las piretrinas tienen cierto potencial como agente sensibilizante alérgico, con informes de dermatitis de contacto, asma y reacciones anafilácticas después de la exposición.[132, 133, 134] Los organofosforados parecen tener mecanismos que podrían afectar el desarrollo o la exacerbación del asma. Los estudios toxicológicos demostraron que la inyección subcutánea de los organofosforados clorpirifós, diazinón y paratión provocaba hiperreactividad de las vías respiratorias en cobayas mediante la inhibición de los receptores muscarínicos M2.[135, 136] Estudios adicionales sugieren que una exposición a organofosforados puede inducir la peroxidación lipídica, lo que provoca estrés oxidativo.[137, 138] Los organofosforados también pueden desempeñar un papel en la sensibilización inmunológica de las personas al asma. En una cohorte de mujeres trabajadoras agrícolas y sus hijos, el trabajo agrícola materno se asoció con un aumento del 26 % en la proporción de linfocitos T auxiliares 2 (TH-2), el fenotipo asociado con la atopia, en las muestras de sangre de sus hijos de 24 meses. El porcentaje de linfocitos TH-2 se asoció tanto con el asma diagnosticada por un médico como con el informe materno de sibilancias en estos bebés.[139]

Pesticidas y asma en adultos

Algunas pruebas epidemiológicas respaldan una asociación entre la exposición ocupacional en adultos y el asma. Un estudio de casos y controles realizado en el Líbano evaluó a 407 sujetos con asma. Aquellos con alguna exposición a pesticidas mostraron una asociación con el asma (OR = 2,11, IC del 95 %, 1,47-3,02). El uso ocupacional generó una asociación aún mayor (OR = 4,98, IC del 95 %, 1,07-23,28), aunque, como se señaló, los intervalos fueron amplios, pero significativos.[140]

Varios exámenes del Estudio de Salud Agrícola (AHS, analizado en la subsección anterior sobre cáncer) evaluaron la relación del asma con diversas exposiciones que ocurren en ocupaciones agrícolas.[141, 142, 143, 144] En uno de estos estudios del AHS, los insecticidas organofosforados, incluidos clorpirifós, malatión y paratión, se asociaron positivamente con las sibilancias en los agricultores. El clorpirifós, el diclorvós y el forato se asociaron con sibilancias en los aplicadores comerciales. El clorpirifós tuvo las asociaciones más fuertes en ambos grupos, con OR de 1,48, IC del 95 %, 1,00-2,19 para los agricultores y OR de 1,96, IC del 95 %, 1,05-3,66 para los aplicadores comerciales.[143] El mismo grupo de autores identificó en un artículo anterior que la conducción de tractores diésel también se asociaba con sibilancias (OR = 1,31, IC del 95 %, 1,13-1,52).[145] Para controlar tales exposiciones exclusivas de los agricultores, un segundo artículo de la cohorte del Estudio de Salud Agrícola limitó el análisis a 2255 aplicadores de pesticidas comerciales. Los autores continuaron observando asociaciones con organofosforados, incluidos clorpirifós (>40 días por año; OR = 2,4, IC del 95 %, 1,24-4,65) y diclorvós (OR = 2,48, IC del 95 %, 1,08-5,66). El herbicida clorimuron etil también se asoció con el asma (OR = 1,62; IC del 95 %, 1,25-2,1).[144] Un tercer análisis evaluó los factores de riesgo de las mujeres que vivieron y crecieron en una granja. En general, se descubrió que crecer en una granja protege contra el asma atópica o no atópica (definida como “diagnosticada por un médico después de los 19 años”). Sin embargo, cualquier uso de pesticidas se asoció con asma atópica (OR = 1,46; IC del 95 %, 1,14-1,87). Aquellas mujeres que crecieron en una granja pero no aplicaron pesticidas tuvieron la mayor protección contra el asma (OR = 0,41, IC del 95 %, 0,27-0,62).[141] Como ocurre con la mayoría de los estudios epidemiológicos, hubo algunas limitaciones en la evaluación de la exposición, incluidas las conductas y exposiciones autoinformadas, y la clasificación errónea.

Otros estudios no han encontrado una asociación entre la exposición a pesticidas y el asma. Un estudio de casos y controles evaluó la exposición de aplicadores de pesticidas aéreos y los controles comunitarios. Las tasas de asma autoinformada fueron similares en los dos grupos. Hubo una ligera disminución en la función pulmonar entre los aplicadores aéreos, volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) <80 % previsto (8 % contra 2 %, p = 0,02), pero por lo demás, no hubo diferencias entre los casos y los controles de otras medidas de asma o gravedad del asma.[146] Dos estudios evaluaron las visitas a los servicio de urgencias por asma y las admisiones hospitalarias después de la aplicación de insecticidas para controlar los mosquitos potencialmente portadores del virus del Nilo Occidental (WNV) en la ciudad de Nueva York. Un estudio evaluó las visitas a un solo hospital en el sur del Bronx después de la aplicación de malatión y resmetrina durante un período de 4 días. Utilizando el año anterior como punto de referencia, no hubo aumento en la tasa de visitas al servicio de urgencias ni en la gravedad de las presentaciones de asma.[147] Otro estudio evaluó las tasas de visitas al servicio de urgencias en todos los hospitales públicos de la ciudad de Nueva York durante el período de 14 meses comprendido entre octubre de 1999 y noviembre de 2000. Los autores observaron las visitas por asma en un período de 3 días antes y después de las fumigaciones, pero no encontraron un aumento en las tasas de visitas diarias al servicio de urgencias que correspondieran a la fumigación con pesticidas.[148] Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Europa no encontró ninguna asociación con el asma y la exposición al fungicida etileno-bis-ditiocarbamato.[149]

Se está investigando el papel de los pesticidas, incluidas las piretrinas y los organofosforados, con respecto al asma.

Exposición a pesticidas y asma en niños

Los pocos estudios epidemiológicos sobre la asociación entre la exposición a pesticidas y la salud respiratoria en niños han arrojado resultados mixtos. En una cohorte de niños rurales de Iowa, se estudiaron múltiples exposiciones agrícolas para detectar cualquier asociación con varios resultados relacionados con el asma, desde asma diagnosticada por un médico hasta tos inducida por el ejercicio. Ningún uso de pesticidas en el año anterior se asoció significativamente con los síntomas y la prevalencia del asma.[150]

Se realizó un estudio transversal de niños libaneses utilizando una muestra seleccionada al azar de escuelas públicas. Los autores encontraron mayores riesgos de síntomas respiratorios crónicos, incluidas sibilancias, entre los niños con exposición a pesticidas en el hogar, exposición relacionada con la ocupación de los padres y uso fuera del hogar. Para cualquier exposición a pesticidas, encontraron una asociación con el asma (OR = 1,73, IC del 95 %, 1,07-2,90). La exposición residencial, definida como tener exposición regional o vivir cerca de un campo tratado, tuvo una asociación más fuerte, OR de 2,47, IC del 95 %, 1,52-4,01. Finalmente, el uso ocupacional de pesticidas por parte de un miembro de la familia tuvo la asociación más fuerte, OR de 2,98, IC del 95 %, 1,58-5,56. En el modelo multivariable de los investigadores, la exposición de los padres persistió como factor de riesgo (OR = 4,61, IC del 95 %, 2,06-10,29). Sin embargo, dentro de la población del estudio de 3291 sujetos, 407 tenían enfermedades respiratorias crónicas. De ellos, solo 84 tenían asma médicamente confirmada.[151] Las principales deficiencias incluyen el diseño transversal y los síntomas autoinformados frente a una evaluación de resultados más objetiva.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidados del Estudio de Salud Infantil del sur de California para evaluar la relación entre múltiples exposiciones ambientales, experiencias tempranas de la vida y la aparición de asma. Entre las exposiciones ambientales en el primer año de vida, los "herbicidas" y los "pesticidas" tuvieron una fuerte asociación con el diagnóstico de asma antes de los 5 años (OR = 4,58, IC del 95 %, 1,36-15,43; y OR = 2,39, IC del 95 %, 1,17-4,89, respectivamente). Es de destacar que la exposición a las cucarachas durante el primer año y posteriormente también se asoció con tener cualquier tipo de asma (OR = 2,03, IC del 95 %, 1,03-4,02). También hubo OR elevados para la exposición a las cucarachas en el primer año de vida con asma persistente temprana y asma de aparición tardía; sin embargo, los hallazgos no alcanzaron significación estadística.[152] Esta relación es potencialmente importante, ya que se sabe que las cucarachas exacerban el asma, y es probable que se utilicen pesticidas en hogares infestados de cucarachas.

Son escasos los estudios similares que aborden las implicaciones para la salud respiratoria de los niños de tipos o grupos químicos de pesticidas específicos. Sin embargo, están surgiendo algunas pruebas de un vínculo entre los metabolitos del DDT y el riesgo de asma.[153, 154] Un estudio de 343 niños en Alemania encontró una asociación entre los niveles de DDE y el asma (OR = 3,71, IC del 95 %, 1,10-12,56), así como los niveles de DDE y los niveles de IgE >200 kU/l (OR = 2,28, IC del 95 % , 1,2-4,31).[153] En un estudio de cohortes prospectivo de niños en España, las sibilancias a los 4 años aumentaron con los niveles crecientes de DDE al nacer. El RR ajustado para los niños con exposición en el cuartil más alto fue de 2,63 (IC del 95 %, 1,19-4,69). El uso de asma diagnosticada por un médico (que ocurre en el 1,9 % de los niños) en lugar de sibilancias como variable de resultado también generó una asociación positiva, aunque no fue estadísticamente significativa.[154]

En resumen, los datos disponibles sobre la exposición crónica a pesticidas y el asma y otros efectos sobre la salud respiratoria proporcionan algunas sugerencias de efecto, pero son limitados en número y tienen diseños muy variados para la evaluación de la exposición y la determinación de los resultados.

PLAGUICIDAS SELECCIONADOS Y SU POTENCIAL CANCERÍGENO			
Nombre del pesticida	**Clasificación de cáncer de la EPA***	**Notas**	**Clasificación del CIIC****
Acefato	Grupo C		
Alaclor	Cancerígeno (altas dosis); no probable		
Arsénico		No incluido en la lista de la EPA, todos los usos como pesticida cancelados.	1
Benomilo	Grupo C		
Bifentrina	Grupo C		
Butaclor	Probable		
Captafol	Grupo B		2-A
Carbarilo	Probable		3
Clordano			2-B
Clordecona			2-B
Clordimeformo	Grupo B		3
Cloroanilina, p-	Grupo B		
Herbicidas clorofenoxi	2,4-D incluido en el grupo D	Varios son del grupo C (p. ej., DCPA) o no probables (p. ej., MCPA).	2-B
Clorotalonil	Grupo B		2-B
Cipermetrina	Grupo C		
Diclorvós	Sugestivo		2-B
Diclofop-metilo	Probable		
Diurón	Probable		
Etoprop	Probable		
Fenoxicarb	Probable		
Ferbam	Probable		3
Fipronilo	Grupo C		
Furiazol	Probable		
Heptacloro			2-B
Hexacloroetano			2-B
Hexitiazox	Probable		
Iprodiona	Probable		
Iprovalicarb	Probable		
Mancozeb	Grupo B		
Maneb	Grupo B		3
Metam sodio	Probable		
Metoflutrina	Probable		
Metolaclor	Grupo C		
Mirex			2-B
Nitrapirina	Probable		
Orizalina	Probable		

PLAGUICIDAS SELECCIONADOS Y SU POTENCIAL CANCERÍGENO, CONT.			
Nombre del pesticida	**Clasificación de cáncer de la EPA***	**Notas**	**Clasificación del CIIC****
Oxifluorfeno	Probable		
Paratión, etil-	Grupo C	El metilparatión es "no probable".	3
Pentaclorofenol	Grupo B		2-B
Permetrina	Probable		3
Butóxido de piperonilo	Grupo C		3
Pirimicarb	Probable		
Propacloro	Probable		
Propoxur	Grupo B		
Resmetrina	Probable		
Tiacloprid	Probable	El neonicotinode más utilizado, imidacloprid, es del grupo E.	
Tiodicarb	Grupo B		
Tolifluanida	Probable		
Toxafeno			2-B
Trifluralina	Grupo C		3
Hidróxido de trifenilestaño	Grupo B		
Vinclozolina	Grupo C		

* La clasificación más reciente de la EPA, ya sea del sistema de 1986 o de 2005.

Clasificación de 1986
- Grupo B: Probable carcinógeno humano
- Grupo C: Posible carcinógeno humano
- Grupo D: No clasificable en cuanto a carcinogenicidad humana
- Grupo E: Pruebas de no carcinogenicidad en humanos

Clasificación de 2005
- Cancerígeno: Cancerígeno para los humanos
- Probable: Probablemente cancerígeno para los humanos
- Sugestivo: Pruebas sugestivas de potencial cancerígeno
- Inadecuado: Información inadecuada para evaluar el potencial cancerígeno No probable: No es probable que sea cancerígeno para los humanos

** Clasificación del CIIC

Grupo 1: Cancerígeno para los humanos
Grupo 2A: Probablemente cancerígeno para los humanos
Grupo 2B: Posiblemente cancerígeno para los humanos
Grupo 3: No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los humanos
Grupo 4: Probablemente no sea cancerígeno para los humanos

Referencias

1. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* May 1965;58:295-300.
2. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician*. Oct 2007;53(10):1704-1711.
3. Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health.* Jan-Mar 2007;10(1-2):81-99.
4. Gurunathan S, Robson M, Freeman N, et al. Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. *Environ Health Perspect.* Jan 1998;106(1):9-16.
5. Hore P, Robson M, Freeman N, et al. Chlorpyrifos accumulation patterns for child-accessible surfaces and objects and urinary metabolite excretion by children for 2 weeks after crack-and-crevice application. *Environ Health Perspect*. Feb 2005;113(2):211-219.
6. Lewis RG, Fortune CR, Blanchard FT, Camann DE. Movement and deposition of two organophosphorus pesticides within a residence after interior and exterior applications. *J Air Waste Manag Assoc.* Mar 2001;51(3):339-351.
7. Freeman NC, Hore P, Black K, et al. Contributions of children's activities to pesticide hand loadings following residential pesticide application. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* Jan 2005;15(1):81-88.
8. Freeman NC, Jimenez M, Reed KJ, et al. Quantitative analysis of children's microactivity patterns: The Minnesota Children's Pesticide Exposure Study. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* Nov-Dec 2001;11(6):501-509.
9. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect.* Jun 2000;108 Suppl 3:451-455.
10. Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet*. Jul 27 1991;338(8761):223-227.
11. Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health.* Jan-Feb 1988;43(1):38-45.
12. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health.* May 1994;84(5):731-736.
13. Abdollahi M, Karami-Mohajeri S. A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol.* Feb 1 2012;258(3):309-314.
14. Navarro B, Sayas MJ, Atienza A, Leon P. An unhappily married man with thick soles. *Lancet*. Jun 8 1996;347(9015):1596.
15. Heyman A, Pfeiffer JB, Jr., Willett RW, Taylor HM. Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication; a study of 41 cases with observations on the effects of BAL (2, 3, dimercapto-propanol). *N Engl J Med.* Mar 1 1956;254(9):401-409.
16. Rahman MM, Naidu R, Bhattacharya P. Arsenic contamination in groundwater in the Southeast Asia region. *Environ Geochem Health.* Apr 2009;31 Suppl 1:9-21.
17. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect.* May 2007;115(5):792-798.
18. Rosas LG, Eskenazi B. Pesticides and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*. Apr 2008;20(2):191-197.
19. Horton MK, Rundle A, Camann DE, Boyd Barr D, Rauh VA, Whyatt RM. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. *Pediatrics*. Mar 2011;127(3):e699-706.

20. Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, et al. Association between *in utero* organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology*. Mar 2005;26(2):199-209.
21. Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, et al. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol.* Jun 15 2007;165(12):1397-1404.
22. Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, et al. Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ Health Perspect.* May 2008;116(5):666-673.
23. Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, et al. Association of *in utero* organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect.* Apr 2006;114(4):597-602.
24. Engel SM, Wetmur J, Chen J, et al. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect.* Aug 2011;119(8):1182-1188.
25. Bouchard MF, Chevrier J, Harley KG, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Environ Health Perspect*. Aug 2011;119(8):1189-1195.
26. 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.
27. Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, et al. *In utero* exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics*. Jul 2006;118(1):233-241.
28. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. Dec 2006;118(6):e1845-1859.
29. Lovasi GS, Quinn JW, Rauh VA, et al. Chlorpyrifos Exposure and Urban Residential Environment Characteristics as Determinants of Early Childhood Neurodevelopment. *Am J Public Health.* Mar 18 2010.
30. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect.* Oct 2007;115(10):1482-1489.
31. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol*. Mar 1 2010;171(5):593-601.
32. Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention-deficit/hyperac- tivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*. Jun 2010;125(6):e1270-1277.
33. Marks AR, Harley K, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect.* Dec 2010;118(12):1768-1774.
34. Grandjean P, Harari R, Barr DB, Debes F. Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children. *Pediatrics*. Mar 2006;117(3):e546-556.
35. Rauh V, Arunajadai S, Horton M, et al. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect.* Aug 2011;119(8):1196-1201.
36. Kamel F, Hoppin JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ Health Perspect.* Jun 2004;112(9):950-958.
37. Stokes L, Stark A, Marshall E, Narang A. Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates. *Occup Environ Med.* Oct 1995;52(10):648-653.
38. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, et al. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect.* Apr 2000;108(4):293-300.

39. Kamel F, Rowland AS, Park LP, et al. Neurobehavioral performance and work experience in Florida farmworkers. *Environ Health Perspect.* Nov 2003;111(14):1765-1772.
40. Kamel F, Engel LS, Gladen BC, Hoppin JA, Alavanja MC, Sandler DP. Neurologic symptoms in licensed private pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* Jul 2005;113(7):877-882.
41. Beseler CL, Stallones L, Hoppin JA, et al. Depression and pesticide exposures among private pesticide applicators enrolled in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* Dec 2008;116(12):1713-1719.
42. Engel LS, Checkoway H, Keifer MC, et al. Parkinsonism and occupational exposure to pesticides. *Occup Environ Med.* Sep 2001;58(9):582-589.
43. Kamel F, Tanner C, Umbach D, et al. Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study. *Am J Epidemiol.* Feb 15 2007;165(4):364-374.
44. Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease pathogenesis. *Neurotoxicology*. Aug 2005;26(4):701-719.
45. Dick FD. Parkinson's disease and pesticide exposures. *Br Med Bull.* 2006;79-80:219-231.
46. Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease--is there a link? *Environ Health Perspect.* Feb 2006;114(2):156-164.
47. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med.* Oct 2007;64(10):666-672.
48. Tanner CM, Ross GW, Jewell SA, et al. Occupation and risk of parkinsonism: a multicenter case-control study. *Arch Neurol.* Sep 2009;66(9):1106-1113.
49. Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol.* Apr 15 2009;169(8):919-926.
50. 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.
51. Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Biosci.* 2008;13:1240-1249.
52. Mink PJ, Adami HO, Trichopoulos D, Britton NL, Mandel JS. Pesticides and prostate cancer: a review of epidemiologic studies with specific agricultural exposure information. *Eur J Cancer Prev.* Apr 2008;17(2):97-110.
53. Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect*. Jun 1998;106 Suppl 3:893-908.
54. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res.* Mar 15 2001;61(6):2542-2546.
55. Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol.* Apr 1 2000;151(7):639-646; discussion 647-650.
56. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajinovic M, Sinnett D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology*. Sep 1999;10(5):481-487.
57. Infante-Rivard C, Sinnett D. Preconceptional paternal exposure to pesticides and increased risk of childhood leukaemia. *Lancet*. Nov 20 1999;354(9192):1819.
58. Ma X, Buffler PA, Gunier RB, et al. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect.* Sep 2002;110(9):955-960.
59. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiology*. Jan 2005;16(1):93-100.
60. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect.* Mar 2002;110(3):319-324.
61. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. Jan 2010;118(1):33-41.

62. Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* Oct 2009;117(10):1505-1513.
63. Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* Feb 2001;109(2):193-196.
64. Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol*. Feb 2001;36(2):274-282.
65. van Wijngaarden E, Stewart PA, Olshan AF, Savitz DA, Bunin GR. Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am J Epidemiol.* Jun 1 2003;157(11):989-997.
66. Schreinemachers DM. Cancer mortality in four northern wheat-producing states. *Environ Health Perspect.* Sep 2000;108(9):873-881.
67. Rodvall Y, Dich J, Wiklund K. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. *Occup Environ Med.* Oct 2003;60(10):798-801.
68. Heacock H, Hertzman C, Demers PA, et al. Childhood cancer in the offspring of male sawmill workers occupationally exposed to chlorophenate fungicides. *Environ Health Perspect.* Jun 2000;108(6):499-503.
69. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, et al. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect*. Apr 2004;112(5):631-635.
70. McKinney PA, Fear NT, Stockton D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med.* Dec 2003;60(12):901-909.
71. Cordier S, Iglesias MJ, Le Goaster C, Guyot MM, Mandereau L, Hemon D. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer.* Dec 15 1994;59(6):776-782.
72. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* Dec 2007;18(10):1209-1226.
73. McDuffie HH, Pahwa P, Robson D, et al. Insect repellents, phenoxyherbicide exposure, and non-Hodgkin's lymphoma. *J Occup Environ Med.* Aug 2005;47(8):806-816.
74. Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma.* May 2002;43(5):1043-1049.
75. Miligi L, Costantini AS, Veraldi A, Benvenuti A, Vineis P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoi- etic malignancies. *Ann N Y Acad Sci.* Sep 2006;1076:366-377.
76. Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, et al. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol.* Dec 1 2005;162(11):1070-1079.
77. Sharma-Wagner S, Chokkalingam AP, Malker HS, Stone BJ, McLaughlin JK, Hsing AW. Occupation and prostate cancer risk in Sweden. *J Occup Environ Med*. May 2000;42(5):517-525.
78. Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer.* Apr 20 2003;104(4):458-461.
79. Mills PK, Yang R. Prostate cancer risk in California farmworkers. *J Occup Environ Med.* Mar 2003;45(3):249-258.
80. MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, et al. Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers. *J Occup Environ Med.* Nov 2002;44(11):1048-1058.
81. Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med*. Apr 1999;41(4):279-288.
82. Dich J, Wiklund K. Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Prostate*. Feb 1 1998;34(2):100-112.

83. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol.* May 1 2003;157(9):800-814.
84. Kross BC, Burmeister LF, Ogilvie LK, Fuortes LJ, Fu CM. Proportionate mortality study of golf course superintendents. *Am J Ind Med.* May 1996;29(5):501-506.
85. Settimi L, Comba P, Bosia S, et al. Cancer risk among male farmers: a multi-site casecontrol study. *Int J Occup Med Environ Health.* 2001;14(4):339-347.
86. Checkoway H, DiFerdinando G, Hulka BS, Mickey DD. Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. *Prostate*. 1987;10(1):79-88.
87. van der Gulden JW, Kolk JJ, Verbeek AL. Work environment and prostate cancer risk. *Prostate*. Nov 1995;27(5):250-257.
88. Ewings P, Bowie C. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer.* Aug 1996;74(4):661-666.
89. Ramlow JM, Spadacene NW, Hoag SR, Stafford BA, Cartmill JB, Lerner PJ. Mortality in a cohort of pentachlorophenol manufacturing workers, 1940-1989. *Am J Ind Med.* Aug 1996;30(2):180-194.
90. Mellemgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. S*cand J Work Environ Health*. Jun 1994;20(3):160-165.
91. Hu J, Mao Y, White K. Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. *Occup Med (Lond).* May 2002;52(3):157-164.
92. Buzio L, Tondel M, De Palma G, et al. Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italian case-control study. *Med Lav.* Jul-Aug 2002;93(4):303-309.
93. Proudfoot AT. Pentachlorophenol poisoning. *Toxicol Rev.* 2003;22(1):3-11.
94. Agency USEP. *Reregistration Eligibility Decision (RED) for Pentachlorophenol*. 2008. EPA 739-R-08-008.
95. Ren X, McHale CM, Skibola CF, Smith AH, Smith MT, Zhang L. An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* Jan 2011;119(1):11-19.
96. Maloney ME. Arsenic in Dermatology. *Dermatol Surg.* Mar 1996;22(3):301-304.
97. Celik I, Gallicchio L, Boyd K, et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res.* Sep 2008;108(1):48-55.
98. Gronemeyer H, Benhamou B, Berry M, et al. Mechanisms of antihormone action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Mar 1992;41(3-8):217-221.
99. Ruegg J, Penttinen-Damdimopoulou P, Makela S, Pongratz I, Gustafsson JA. Receptors mediating toxicity and their involvement in endocrine disruption. *EXS*. 2009;99:289-323.
100. Swedenborg E, Ruegg J, Makela S, Pongratz I. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *J Mol Endocrinol*. Jul 2009;43(1):1-10.
101. Zhou LX, Dehal SS, Kupfer D, et al. Cytochrome P450 catalyzed covalent binding of methoxychlor to rat hepatic, microsomal iodothyronine 5'-monodeiodinase, type I: does exposure to methoxychlor disrupt thyroid hormone metabolism? *Arch Biochem Biophys.* Oct 1 1995;322(2):390-394.
102. Gray LE, Ostby J, Furr J, et al. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update.* May-Jun 2001;7(3):248-264.
103. Rasier G, Parent AS, Gerard A, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod.* Oct 2007;77(4):734-742.
104. Lahiri P, Sircar S. Suppression of adrenocortical function in female mice by lindane (gamma-HCH). *Toxicology*. Feb 11 1991;66(1):75-79.
105. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Main KM. Environmental chemicals and thyroid function. *Eur J Endocrinol.* May 2006;154(5):599-611.
106. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Oct 2009;16(5):385-391.

107. Guillette LJ, Jr. Endocrine disrupting contaminants--beyond the dogma. *Environ Health Perspect.* Apr 2006;114 Suppl 1:9-12.

108. Guillette LJ, Jr., Gunderson MP. Alterations in development of reproductive and endocrine systems of wildlife populations exposed to endocrine-disrupting contaminants. *Reproduction*. Dec 2001;122(6):857-864.

109. Leung KM, Kwong RP, Ng WC, et al. Ecological risk assessments of endocrine disrupting organotin compounds using marine neogastropods in Hong Kong. *Chemosphere*. Nov 2006;65(6):922-938.

110. Fair PA, Adams J, Mitchum G, et al. Contaminant blubber burdens in Atlantic bottlenose dolphins (Tursiops truncatus) from two southeastern US estuarine areas: concentrations and patterns of PCBs, pesticides, PBDEs, PFCs, and PAHs. *Sci Total Environ.* Mar 1 2010;408(7):1577-1597.

111. Jenssen BM. Endocrine-disrupting chemicals and climate change: A worst-case combination for arctic marine mammals and seabirds? *Environ Health Perspect.* Apr 2006;114 Suppl 1:76-80.

112. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* Jun 2009;30(4):293-342.

113. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlo- rine pesticides. *Hum Reprod*. May 2001;16(5):1020-1026.

114. Rogan WJ, Ragan NB. Some evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Int J Hyg Environ Health.* Oct 2007;210(5):659-667.

115. Fan W, Yanase T, Morinaga H, et al. Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. *Biochem Biophys Res Commun.* Apr 20 2007;355(4):1012-1018.

116. Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, et al. Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. *Environ Health Perspect*. Feb 1998;106 Suppl 1:11-56.

117. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update.* Jan-Feb 2008;14(1):59-72.

118. Cannon SB, Veazey JM, Jr., Jackson RS, et al. Epidemic kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol.* Jun 1978;107(6):529-537.

119. Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health.* Apr-Jun 1999;5(2):116-122.

120. Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. Dec 2000;26(6):492-500.

121. Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Altshul L. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ Health Perspect.* Sep 2003;111(12):1505-1511.

122. Juhler RK, Larsen SB, Meyer O, et al. Human semen quality in relation to dietary pesticide exposure and organic diet. *Arch Environ Contam Toxicol.* Oct 1999;37(3):415-423.

123. Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, et al. A survey of semen indices in insecticide sprayers. *J Occup Health.* Mar 2004;46(2):109-118.

124. Larsen SB, Giwercman A, Spano M, Bonde JP. A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers. The ASCLEPIOS Study Group. *Reprod Toxicol.* Nov-Dec 1998;12(6):581-589.

125. Lifeng T, Shoulin W, Junmin J, et al. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception*. Jan 2006;73(1):92-96.

126. Padungtod C, Savitz DA, Overstreet JW, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med.* Oct 2000;42(10):982-992.

127. Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jonsson BA, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod.* Sep 2004;19(9):2066-2075.

128. Whorton MD, Milby TH, Stubbs HA, Avashia BH, Hull EQ. Testicular function among carbaryl-exposed exployees. *J Toxicol Environ Health.* Sep 1979;5(5):929-941.

129. Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer.* Sep 2008;15(3):649-656.

130. Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F, Levan TD. Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* Feb 15 2010;171(4):455-464.

131. Dallaire R, Dewailly E, Pereg D, Dery S, Ayotte P. Thyroid function and plasma concentrations of polyhalogenated compounds in Inuit adults. *Environ Health Perspect.* Sep 2009;117(9):1380-1386.

132. Moretto A. Indoor spraying with the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: effects on spraymen and inhabitants of sprayed houses. *Bull World Health Organ.* 1991;69(5):591-594.

133. Newton JG, Breslin AB. Asthmatic reactions to a commonly used aerosol insect killer. Med J Aust. Apr 16 1983;1(8):378-380.

134. Culver CA, Malina JJ, Talbert RL. Probable anaphylactoid reaction to a pyrethrin pediculocide shampoo. *Clin Pharm.* Nov 1988;7(11):846-849.

135. Fryer AD, Lein PJ, Howard AS, Yost BL, Beckles RA, Jett DA. Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* May 2004;286(5):L963-969.

136. Proskocil BJ, Bruun DA, Thompson CM, Fryer AD, Lein PJ. Organophosphorus pesticides decrease M2 muscarinic receptor function in guinea pig airway nerves via indirect mechanisms. *PLoS One*. 2010;5(5):e10562.

137. Gultekin F, Ozturk M, Akdogan M. The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Arch Toxicol.* Nov 2000;74(9):533-538.

138. Ranjbar A, Pasalar P, Abdollahi M. Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufacturing workers. *Hum Exp Toxicol.* Apr 2002;21(4):179-182.

139. Duramad P, Harley K, Lipsett M, et al. Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ Health Perspect*. Dec 2006;114(12):1916-1922.

140. Salameh P, Waked M, Baldi I, Brochard P, Saleh BA. Respiratory diseases and pesticide exposure: a case-control study in Lebanon. *J Epidemiol Community Health.* Mar 2006;60(3):256-261.

141. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, et al. Pesticides and atopic and nonatopic asthma among farm women in the Agricultural Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 1 2008;177(1):11-18.

142. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, et al. Pesticide use and adult-onset asthma among male farmers in the Agricultural Health Study. *Eur Respir J.* Dec 2009;34(6):1296-1303.

143. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Lynch CF, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides and adult respiratory outcomes in the agricultural health study. *Ann N Y Acad Sci*. Sep 2006;1076:343-354.

144. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Lynch CF, Alavanja MC, Sandler DP. Pesticides associated with wheeze among commercial pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* Jun 15 2006;163(12):1129-1137.

145. Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, Alavanja MC, Sandler DP. Diesel exhaust, solvents, and other occupational exposures as risk factors for wheeze among farmers. *Am J Respir Crit Care Med.* Jun 15 2004;169(12):1308-1313.

146. Jones SM, Burks AW, Spencer HJ, et al. Occupational asthma symptoms and respiratory function among aerial pesticide applicators. *Am J Ind Med.* Apr 2003;43(4):407-417.

147. O'Sullivan BC, Lafleur J, Fridal K, et al. The effect of pesticide spraying on the rate and severity of ED asthma. *Am J Emerg Med.* Jul 2005;23(4):463-467.

148. Karpati AM, Perrin MC, Matte T, Leighton J, Schwartz J, Barr RG. Pesticide spraying for West Nile virus control and emergency department asthma visits in New York City, 2000. *Environ Health Perspect.* Aug 2004;112(11):1183-1187.

149. Boers D, van Amelsvoort L, Colosio C, et al. Asthmatic symptoms after exposure to ethylenebisdithiocarbamates and other pesticides in the Europit field studies. *Hum Exp Toxicol.* Sep 2008;27(9):721-727.

150. Merchant JA, Naleway AL, Svendsen ER, et al. Asthma and farm exposures in a cohort of rural Iowa children. *Environ Health Perspect.* Mar 2005;113(3):350-356.

151. Salameh PR, Baldi I, Brochard P, Raherison C, Abi Saleh B, Salamon R. Respiratory symptoms in children and exposure to pesticides. *Eur Respir J.* Sep 2003;22(3):507-512.

152. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect.* May 2004;112(6):760-765.

153. Karmaus W, Kuehr J, Kruse H. Infections and atopic disorders in childhood and organochlorine exposure. *Arch Environ Health.* Nov-Dec 2001;56(6):485-492.

154. Sunyer J, Torrent M, Munoz-Ortiz L, et al. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and asthma in children. *Environ Health Perspect.* Dec 2005;113(12):1787-1790.

Sección VI

APÉNDICES

Apéndice A
Entrevista detallada para exposiciones ocupacionales y ambientales • 240

Apéndice B
Competencias clave de los médicos • 242

Preguntas detalladas sobre antecedentes de exposición ambiental y ocupacional

(Los puntos marcados en **negrita** *son especialmente importantes para los antecedentes de exposición a pesticidas).*

PACIENTE ADULTO

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

- **¿Cuál es su ocupación?** *(Si está desempleado, describa el empleo más reciente según corresponda o pase a la siguiente sección).*
- **¿Cuánto tiempo lleva haciendo este trabajo?**
- **Describa su trabajo y los peligros a los que está expuesto.** (P. ej., **pesticidas**, disolventes u otros productos químicos, polvo, humos, metales, fibras, radiación, agentes biológicos, ruido, calor, frío, vibraciones).
- **¿En qué circunstancias utiliza equipo de protección?** (P. ej., **ropa de trabajo, gafas de seguridad, respirador, guantes** y protección auditiva).
- **¿Fuma o come en el lugar de trabajo?**
- **Enumere los trabajos anteriores en orden cronológico, incluya trabajos de tiempo completo y parcial, temporales, segundos trabajos, trabajos de verano, y experiencia militar.** *(Debido a que puede tardar mucho tiempo en responder esta pregunta, una opción es pedirle al paciente que complete un formulario con esta pregunta antes de que el médico realice la anamnesis formal. Otra opción es realizar una anamnesis más corta pidiéndole al paciente que enumere solo los trabajos anteriores que involucraron los agentes de interés. Por ejemplo, se podría preguntar por todos los trabajos actuales y anteriores que involucran la exposición a pesticidas).*

ANTECEDENTES DE EXPOSICIÓN AMBIENTAL

- **¿Se utilizan pesticidas (p. ej., insecticidas o herbicidas, aerosoles, collares, polvos, o champús contra pulgas y garrapatas) en su hogar o jardín, o en su mascota?**
- **Si se utilizan pesticidas:**
  - **¿Quién aplica los pesticidas?**
  - **¿Participa un aplicador de pesticidas autorizado?**
  - **¿Dónde se almacenan los pesticidas?**
- **¿Tiene usted o algún miembro de su hogar algún pasatiempo relacionado con la exposición a materiales peligrosos** (p. ej., **pesticidas**, pinturas, cerámicas, disolventes, metales, pegamentos)?
- ¿**Se manipulan de manera adecuada los alimentos (p. ej., lavado de frutas y vegetales crudos**)?
- **¿Vive usted dentro de una distancia de 400 m de un área agrícola (p. ej., campo, huerto, invernadero) donde se cultivan plantas, vegetales o frutas?**
- ¿**Alguna vez vivió cerca de un establecimiento que podría haber contaminado el área circundante (p. ej., mina, planta, fundición, vertedero)?**
- **¿Alguna vez ha cambiado de residencia por un problema de salud?**
- **¿Su agua potable proviene de un pozo privado, del suministro de agua de la ciudad o de una tienda de comestibles?**
- ¿Trabaja en su automóvil?
- ¿Cuál de los siguientes tiene en su hogar?: aire acondicionado/purificador, calefacción central (gas o gasoil), estufa de gas, estufa eléctrica, chimenea, estufa de leña o humidificador.
- ¿Ha adquirido recientemente muebles o alfombras nuevos, o ha remodelado su hogar?
- ¿Ha climatizado su hogar recientemente?
- ¿Aproximadamente en qué año se construyó su hogar?

SÍNTOMAS Y AFECCIONES MÉDICAS

- **¿El momento de aparición de los síntomas tiene alguna relación con sus horas de trabajo?** *(Si está desempleado, pase al tercer punto).*
- **¿Alguien más en su trabajo ha sufrido problemas iguales o similares?**
- **¿El momento de aparición de los síntomas tiene alguna relación con las actividades ambientales mencionadas anteriormente?**
- **¿Algún otro miembro del hogar o vecino cercano ha sufrido problemas de salud similares?**

EXPOSICIONES NO OCUPACIONALES POTENCIALMENTE RELACIONADAS CON ENFERMEDADES O LESIONES

- ¿Consume tabaco? En caso afirmativo, ¿en qué formas? (Cigarrillos, pipa, puros, tabaco de mascar). ¿Aproximadamente cuánto fuma o cuánto tabaco consume al día? ¿A qué edad empezó a consumir tabaco? ¿Hay otras personas en su hogar que fumen tabaco?

EXPOSICIONES NO OCUPACIONALES EN ADULTOS, CONT.

- ¿Bebe alcohol? ¿Cuánto por día o por semana? ¿A qué edad empezó?
- ¿Qué medicamentos o drogas está tomando? (Incluya los consumos con y sin receta).
- **¿Alguien de la familia ha trabajado con materiales peligrosos que podría haber traído a su hogar** (p. ej., **pesticidas**, asbesto, plomo)? *(En caso afirmativo, pregunte sobre los miembros del hogar potencialmente expuestos).*

PACIENTE PEDIÁTRICO

(Las preguntas se hacen al padre/madre o tutor).

ANTECEDENTES DE EXPOSICIÓN AMBIENTAL (PREGUNTAS RELACIONADAS CON LOS PESTICIDAS)

- **¿Se utilizan pesticidas (p. ej., insecticidas o herbicidas, aerosoles, collares, polvos, o champús contra pulgas y garrapatas) en su hogar o jardín, o en su mascota?**
- **¿Dónde (p. ej., fuera del alcance de los niños) se almacenan los pesticidas? ¿En qué tipo de envases se guardan los pesticidas?**
- **¿Tiene usted o algún miembro de su hogar algún pasatiempo relacionado con la exposición a materiales peligrosos** (p. ej., **pesticidas, pinturas, cerámicas, disolventes, metales, pegamentos)?**
- **Si se utilizan pesticidas:**
  - **¿Quién aplica los pesticidas?**
  - **¿Utiliza un aplicador de pesticidas autorizado para los tratamientos?**
  - **¿Cuánto tiempo espera antes de dejar que los niños jueguen en áreas recientemente tratadas con pesticidas?**
  - **¿Dónde se almacenan los pesticidas?**
- **¿Se manipulan de manera adecuada los alimentos** (p. ej., **lavado de frutas y vegetales crudos)?**
- **¿Vive usted dentro de una distancia de 400 m de un área agrícola (p. ej., campo, huerto, invernadero) donde se cultivan plantas, vegetales o frutas?**

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

- **¿Cuál es su ocupación y la de los demás miembros del hogar?** *(Si no hay personas empleadas, pase a la siguiente sección).*
- **Describa su trabajo y los peligros a los que está expuesto.** (P. ej., **pesticidas**, disolventes u otros productos químicos, polvo, humos, metales, fibras, radiación, agentes biológicos, ruido, calor, frío, vibraciones).

PREGUNTAS ADICIONALES SOBRE EXPOSICIÓN AMBIENTAL

- **¿Ha vivido alguna vez el niño cerca de un establecimiento que podría haber contaminado el área circundante (p. ej., mina, planta, fundición, vertedero)?**
- **¿El niño alguna vez cambió de residencia debido a un problema de salud?**
- **¿El agua potable del niño proviene de un pozo privado, del suministro de agua de la ciudad o de una tienda de comestibles?**
- ¿Cuáles de los siguientes se encuentran en el hogar del niño?: aire acondicionado/purificador, calefacción central (gas o gasoil), estufa de gas, estufa eléctrica, chimenea, estufa de leña o humidificador.
- ¿Hay muebles o alfombras adquiridos recientemente, o remodelaciones recientes en el hogar del paciente?
- ¿Se ha climatizado el hogar recientemente?
- ¿Aproximadamente en qué año se construyó el hogar?

SÍNTOMAS Y AFECCIONES MÉDICAS

- ¿El momento de aparición de los síntomas tiene alguna relación con las actividades ambientales enumeradas anteriormente?
- ¿Algún otro miembro del hogar o vecino cercano ha sufrido problemas de salud similares?

EXPOSICIONES NO OCUPACIONALES POTENCIALMENTE RELACIONADAS CON ENFERMEDADES O LESIONES

- ¿Hay alguna persona en el hogar que consuma tabaco? En caso afirmativo, ¿en qué formas? (Cigarrillos, pipa, puros, tabaco de mascar).
- ¿Qué medicamentos o drogas está tomando el niño? (Incluya los consumos con y sin receta).
- **¿Alguien de la familia ha trabajado con materiales peligrosos que podría haber traído al hogar** (p. ej., **pesticidas**, asbesto, plomo)? (En caso afirmativo, pregunte sobre los miembros del hogar potencialmente expuestos).

Competencias clave de los médicos de las Estrategias Nacionales para Proveedores de Atención de la Salud: Iniciativa sobre Pesticidas

La EPA, en asociación con varias agencias y organizaciones federales, lidera las Estrategias Nacionales para Proveedores de Atención de la Salud: Iniciativa sobre Pesticidas. Establecida en 1998, el objetivo de la Iniciativa es mejorar el reconocimiento, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con los pesticidas. Como marco para lograr este objetivo, la Iniciativa desarrolló un conjunto de habilidades prácticas para guiar a estudiantes, enfermeros y médicos en ejercicio en el reconocimiento y tratamiento de enfermedades relacionadas con pesticidas. Estas habilidades y competencias pueden integrarse en la educación y capacitación existente de los proveedores de atención de la salud para facilitar el tratamiento eficaz de pacientes con sospecha de enfermedades relacionadas con pesticidas.[1]

DIRECTRICES NACIONALES DE HABILIDADES PARA LA PRÁCTICA MÉDICA Y DE ENFERMERÍA RELACIONADA CON LOS PESTICIDAS[2]

HABILIDAD PRÁCTICA I: REALIZACIÓN DE UNA ANAMNESIS AMBIENTAL

- Comprender los propósitos y principios generales para realizar una anamnesis ocupacional y ambiental.
- Incorporar preguntas generales de investigación ocupacional y ambiental en los antecedentes de rutina de los pacientes.
- Ser capaz de realizar una anamnesis completa de exposición/salud ocupacional y ambiental para adultos y niños.

HABILIDAD PRÁCTICA II: CONCIENCIA SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO COMUNITARIOS E INDIVIDUALES DE LOS PESTICIDAS

- Poseer conocimientos básicos sobre los aspectos ocupacionales y ambientales de las comunidades en las que viven los pacientes.
- Reconocer ocupaciones de alto riesgo de exposición a pesticidas.
- Desarrollar una lista de recursos comunitarios.

HABILIDAD PRÁCTICA III: CONOCIMIENTO DE PRINCIPIOS CLAVE DE SALUD

- Demostrar principios clave de salud ambiental/ocupacional, epidemiología y salud poblacional.
- Comprender la relación dosis-respuesta.
- Comprender las medidas de morbilidad/mortalidad y los diseños de estudios.

HABILIDAD PRÁCTICA IV: TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS

- Conocer diferentes grupos de pesticidas, su mecanismo de toxicidad (fisiopatología) y sus efectos adversos para la salud.
- Reconocer los signos y síntomas de la exposición a pesticidas (tanto agudos como crónicos).
- Diagnosticar enfermedades relacionadas con pesticidas utilizando procedimientos de prueba apropiados y tratar la sobreexposición a pesticidas.
- Tratar y controlar las afecciones de salud asociadas con la exposición a pesticidas (conocer los agentes anticolinérgicos y sus dosis, los antídotos para los organofosforados, el tratamiento de las convulsiones), o remitir a los pacientes a los especialistas y recursos adecuados, y realizar un seguimiento apropiado.

HABILIDAD PRÁCTICA V: INFORMAR LA EXPOSICIÓN A PESTICIDAS Y APOYAR LAS ACTIVIDADES DE VIGILANCIA

- Comprender la importancia de la vigilancia y la presentación de informes.
- Conocer las funciones de las agencias reguladoras federales y estatales con respecto al control de la exposición a pesticidas.
- Informar la exposición a pesticidas según sea necesario.

HABILIDAD PRÁCTICA VI: PROPORCIONAR ORIENTACIÓN DE PREVENCIÓN Y EDUCACIÓN A LOS PACIENTES

- Participar en estrategias de prevención primaria para promover la salud y prevenir enfermedades entre los pacientes.
- Trabajar de manera proactiva con los pacientes y la comunidad para prevenir la exposición, garantizar la detección temprana y limitar los efectos de la enfermedad.

[1] Para obtener más información, visite la página web de la EPA sobre las Estrategias Nacionales para Proveedores de Atención de la Salud: Iniciativa sobre Pesticidas en: http://www.epa.gov/oppfead1/safety/healthcare/healthcare.htm

[2] Obtenido de: http://www.epa.gov/oppfead1/safety/healthcare/practiceskifinal.pdf

Sección VII

ÍNDICES

Índice de signos y síntomas de intoxicación aguda • 244
Índice de productos pesticidas • 257

Índice de signos y síntomas de intoxicación aguda

Este índice proporciona una tabla de pesticidas y sus síntomas y signos relacionados, así como los sistemas de órganos afectados en personas intoxicadas. Esto puede ser útil para aumentar los posibles indicios de toxicidad de pesticidas cuando ocurren estos signos y síntomas. Estos indicios pueden evaluarse más a fondo dentro del diagnóstico diferencial, según corresponda.

Es importante tener en cuenta que los signos y síntomas enumerados tienen múltiples causas, relacionadas o no con los pesticidas. Además, en las intoxicaciones por determinados pesticidas, no siempre se presentan síntomas o signos específicos. La presentación toxicológica puede variar según la dosis, las vías de exposición, la etapa de vida del paciente y su vulnerabilidad genética, sus coexposiciones o su estado de salud subyacente. Esta complejidad puede explicar por qué muchas intoxicaciones se caracterizan por manifestaciones inesperadas o atípicas.

Es importante tener en cuenta que los signos y síntomas enumerados tienen múltiples causas, relacionadas o no con los pesticidas.

La tabla no diferencia la presentación clínica por vía de exposición o dosis. Por ejemplo, los efectos de la ingestión de dosis altas no se distinguen de los efectos de la absorción dérmica en dosis relativamente bajas, ni los efectos tópicos se distinguen de las manifestaciones dérmicas sistémicas. Estos detalles se tratan con más profundidad en los capítulos que abordan los pesticidas específicos, que constituyen la mayor parte de este manual. La lista de pesticidas en este capítulo pretende servir como guía para que el médico realice investigaciones adicionales.

La palabra “intoxicación” se utiliza de manera vaga en estos títulos para incluir efectos tanto tópicos como sistémicos que son manifestaciones agudas en lugar de secuelas tardías o afecciones crónicas, aunque en algunos casos los efectos agudos pueden persistir. Para conocer las afecciones de salud crónicas, incluidas las secuelas a largo plazo después de una intoxicación aguda y las afecciones crónicas asociadas con exposiciones repetidas a niveles más bajos, consulte el **Capítulo 21**, ***Efectos crónicos***.

Los pesticidas que causan manifestaciones particulares de una manera relativamente sistemática se enumeran en la columna titulada “Característico de estas intoxicaciones”. Los agentes que se asocian con afecciones de una manera menos sistemática o que son características menos prominentes de la intoxicación se enumeran en la columna de la derecha, titulada “Puede ocurrir en estas intoxicaciones”. Evidentemente, la distinción no siempre es clara.

Algunos síntomas (malestar general, fatiga, mareos, náuseas y vómitos) ocurren con tanta frecuencia en personas intoxicadas que tienen poco o ningún valor en el diagnóstico diferencial y, por lo tanto, no se incluyen en estas tablas.

No se incluyeron los síntomas comunes:

- ***malestar***
- ***fatiga***
- ***mareo***
- ***náuseas***
- ***vómitos***

SISTEMA: general/no específico

SÍNTOMAS/SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
Olor a huevo podrido	Azufre	
Hipotermia	Creosota	
Hipertermia (fiebre, pirexia)	Nitrofenoles Pentaclorofenol	Borato Talio Metaldehído Arsenicales inorgánicos Compuestos clorofenoxi Polvos de cadmio Naftaleno
Escalofríos	Fosfina Arsina	
Sensaciones de calor	Nitrofenoles Clordimeformo	Pentaclorofenol
Mialgia	Paraquat Compuestos clorofenoxi	
Sed	Pentaclorofenol Nitrofenoles Arsenicales inorgánicos Fósforo Fosfuros Fluoruro de sodio Colecalciferol Aminopiridina	Borato Endotal
Anorexia	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Nicotina Pentaclorofenol Hexaclorobenceno Clordimeformo Colecalciferol	Fumigantes de halocarbono Nitrofenoles Arsenicales inorgánicos Aminopiridina
Intolerancia al alcohol	Tiram Cianamida cálcica	
Sabor dulce en la boca	Clordimeformo	
Sabor metálico en la boca	Arsenicales inorgánicos Mercurio orgánico	
Sabor salado y jabonoso en la boca	Fluoruro de sodio	

Piel

SISTEMA: Piel	SÍNTOMAS/SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Irritación, sarpullido, ampollas o erosión (sin sensibilización)	Compuestos de cobre, organoestaño y cadmio Metam sodio Paraquat Diquat Clorato de sodio Fósforo Azufre Tiram Clordimeformo Detergentes catiónicos Hexaclorofeno Óxido de etileno Formaldehído Acroleína Bromuro de metilo Dibromuro de etileno Dibromoclorpropano Dicloropropano Endotal Ácidos alifáticos	Pentaclorofenol Picloram Clorofenoxi Captan Rotenona Dietiltoluamida (DEET) Creosota Fungicidas Herbicidas con propiedades irritantes Destilado de petróleo
	Dermatitis de contacto	PCP Paraquat DEET Clorhexidina Creosota Hexaclorofeno Piretrinas/piretroides Clorotalonil Tiram Tioftalimidas Propacloro Propargita Óxido de etileno	Barban Captafol Formaldehído
	Rubor	Cianamida Nitrofenol	Tiram más alcohol
	Palmas y plantas de color rojo encarnado	Borato	
	Urticaria	Clorhexidina PCP DEET	Fluoruro Pentaclorofenol
	Ampollas	Fumigantes líquidos	Hexaclorobenceno
	Palidez	Organoclorados Fumigantes Fluoruro de sodio Creosota	Cumarinas Indandionas

SISTEMA: Piel, continuación

SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
Cianosis	Clorato de sodio Paraquat Polvos de cadmio Fluoroacetato de sodio Estricnina Crimidina Nicotina Organoclorados	Organofosforados Carbamatos de N-metilo
Mancha amarilla	Nitrofenoles	
Queratosis, coloración marrón	Arsenicales inorgánicos	
Equimosis	Cumarinas Indandionas	Fósforo Fosfuros
Ictericia	Tetracloruro de carbono Cloroformo Fósforo Fosfuros Fosfina Paraquat Clorato de sodio	Arsenicales inorgánicos Diquat Compuestos de cobre
Crecimiento excesivo del cabello		Hexaclorobenceno
Pérdida del cabello	Talio	Arsenicales inorgánicos
Pérdida de las uñas		Paraquat Arsenicales inorgánicos
Uñas quebradizas, estrías blancas	Arsenicales inorgánicos	Talio
Sudación, diaforesis	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Nicotina Pentaclorofenol Naftaleno Aminopiridina	Compuestos de cobre

Ojo

SISTEMA: Ojo	SÍNTOMAS/SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Conjuntivitis (irritación de membranas mucosas, lagrimeo)	Cloropicrina Acroleína Compuestos de cobre Compuestos organoestánnicos Compuestos de cadmio Metam sodio Paraquat Diquat Acroleína Cloropicrina Dióxido de azufre Naftaleno Formaldehído Óxido de etileno Bromuro de metilo Endotal Tolueno Xileno Fipronilo	Tioftalimidas Tiram Tiocarbamatos Pentaclorofenol Compuestos clorofenoxi Clorotalonil Picloram Creosota Ácidos alifáticos Fungicidas de estrobilurina Piretrinas
	Lagrimeo (muscarínico)	Organofosforados Carbamatos de N-metilo	
	Escleróticas amarillas	Nitrofenoles	Agentes que causan ictericia (*Consulte la sección sobre piel).*
	Queratitis	Paraquat	
	Ptosis	Talio	
	Diplopía	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Nicotina	
	Fotofobia		Compuestos organoestánnicos
	Campos visuales restringidos	Mercurio orgánico	
	Atrofia óptica		Talio
	Miosis	Organofosforados Carbamatos de N-metilo	Nicotina (temprano)
	Pupilas dilatadas	Cianuro Fluoruro	Nicotina (tarde)
	Pupilas no reactivas	Cianuro	

SISTEMA: Sistema nervioso	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Parestesia	Piretroides Organoclorados Arsenicales inorgánicos Mercurio orgánico Disulfuro de carbono Piriminilo	Organofosforados Fosfuros de tiabendazol Fluoroacetato de sodio Talio
	Dolor de cabeza	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Nicotina Arsenicales inorgánicos Mercurio orgánico Compuestos de cadmio Compuestos organoestánnicos Compuestos de cobre Talio Fluoruro Boratos Naftaleno Fosfina Fumigantes de halocarbono Creosota Diquat Colecalciferol Cianamida Neonicotinoides Fipronilo	Organoclorados Nitrofenoles Tiram Pentaclorofenol Paraquat DEET
	Comportamiento: alteraciones del estado de ánimo (confusión, excitación, manía, desorientación, labilidad emocional)	Mercurio orgánico Arsenicales inorgánicos Compuestos organoestánnicos Talio Nicotina Fluoroacetato de sodio Diquat Cianuro Nitrofenoles Aminopiridina Disulfuro de carbono Bromuro de metilo Fipronilo	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Pentaclorofenol Fluoruro de sodio DEET Organoclorados Neonicotinoides

Sistema nervioso

SISTEMA: Sistema nervioso, continuación	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Depresión, estupor, coma	Organofosforados Carbamatos de N-metilo (particularmente en niños) Fluoruro de sodio Borato Diquat Fipronilo Avermectinas	Arsenicales inorgánicos Metaldehído Fluoruro de sulfurilo Fumigantes de halocarbono Fósforo Fosfina Paraquat Compuestos clorofenoxi DEET Ftalatos de alquilo
	Ataques/convulsiones (clónico-tónicas) que a veces conducen al coma	Organoclorados Estricnina Crimidina Fluoroacetato de sodio Nicotina Cianuro Acrilonitrilo Metaldehído Talio DEET Clorobencilato Disulfuro de carbono Fosfina Povidona yodada Hexaclorofeno Clorato de sodio Creosota Endotal Fluoruro	Nitrofenoles Pentaclorofenol Arsenicales inorgánicos Compuestos organoestánnicos Diquat Borato Fluoruro de sulfurilo Bromuro de metilo Compuestos clorofenoxi Organofosforados Carbamatos de N-metilo Aminopiridina Fipronilo
	Espasmos/fasciculación musculares	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Nicotina Fluoruro de sulfurilo Piretroides	Mercurio orgánico Compuestos clorofenoxi
	Miotonía		Compuestos clorofenoxi
	Tetania, espasmos carpopedales	Fluoruro Fosfuros Fósforo	

SISTEMA: Sistema nervioso, continuación	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Temblor	Mercurio orgánico Talio Organofosforados Carbamatos de N-metilo Nicotina Metaldehído Boratos Neonicotinoides Piretroides	Pentaclorofenol Nitrofenoles Tiram
	Incoordinación (incluida la ataxia)	Fumigantes de halocarbono Organofosforados Carbamatos de N-metilo Disulfuro de carbono Nicotina Talio	Mercurio orgánico Organoclorados Clorobencilato
	Parálisis Paresia, debilidad muscular	Arsenicales inorgánicos Organofosforados Carbamatos de N-metilo Nicotina Neonicotinoides	Mercurio orgánico DEET
	Pérdida de la audición	Mercurio orgánico	

SISTEMA: Cardiovascular			
	Hipotensión y choque	Fósforo Fosfuros Fosfina Fluoruro de sodio Clorato de sodio Borato Talio Compuestos de cobre Endotal Cianamida	Arsenicales inorgánicos Nicotina (tarde) Creosota Ftalato de alquilo Cicloheximida Formaldehído
	Hipertensión	Talio (temprano) Nicotina (temprano)	Organofosforados
	Arritmia cardíaca	Fluoroacetato de sodio Fumigantes de halocarbono Nicotina Fluoruro de sodio Óxido de etileno Clorato de sodio Talio-ventricular Povidona yodada Alcaloide de veratrum (sabadilla) Neonicotinoides	Arsenicales inorgánicos Fósforo Fosfuros Fosfina Organoclorados Cianuro Acrilonitrilo Fluoruro

Sistema cardiovascular

SISTEMA: Cardiovascular, continuación	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Bradicardia (a veces hasta asistolia)	Cianuro Organofosforados Carbamatos de N-metilo	Nicotina (tarde)
	Taquicardia	Nitrofenoles Cianamida Nicotina (temprano) Neonicotinoides	Metaldehído Organofosforados (temprano, antes de la bradicardia) Pentaclorofenol

Sistema respiratorio

SISTEMA: Respiratorio	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Irritación de las vías respiratorias superiores, rinitis, picazón en la garganta, tos	Naftaleno Paraquat Cloropicrina Acroleína Dicloropropeno Dibromuro de etileno Dióxido de azufre Fluoruro de sulfurilo Acrilonitrilo Formaldehído Polvos de cadmio Piretroides Fungicidas de estrobilurina	Formulación seca de compuestos de cobre, estaño y zinc Polvos de tiocarbamato y otros pesticidas orgánicos Compuestos clorofenoxi Ácidos alifáticos Rotenona
	Estornudos	Sabadilla	
	Rinorrea	Piretrinas/piretroides Arsenicales inorgánicos Organofosforados Carbamatos de N-metilo	Formulación seca de compuestos de cobre, estaño y zinc Polvos de tiocarbamato y otros pesticidas orgánicos Compuestos clorofenoxi Ácidos alifáticos Rotenona
	Edema pulmonar (Muchas sustancias químicas vienen empaquetadas en un vehículo de hidrocarburos, que se sabe que causan edema pulmonar).	Bromuro de metilo Fosfina Fósforo Fosfina Óxido de etileno Dibromuro de etileno Acroleína Piretroides Dióxido de azufre Detergentes catiónicos Creosota Isotiocianato de metilo Cadmio	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Paraquat Fosfuros

SISTEMA: Respiratorio, continuación	Consolidación pulmonar	Paraquat Polvos de cadmio Bromuro de metilo	Diquat
	Disnea	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Nicotina Paraquat Polvos de cadmio Cianamida Fluoruro de sulfurilo Pentaclorofenol Bromuro de metilo Dióxido de azufre Cloropicrina Neonicotinoides	Nitrofenoles Cianuro Creosota Piretrinas Piretroides

SISTEMA: Tubo digestivo e hígado	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Diarrea (no sanguinolenta)	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Piretroides Boratos Azufre Nicotina B. thuringiensis Tiram Cadmio Avermectinas	Detergentes catiónicos Cresol Hexaclorofeno Clorofenoxi
	Diarrea (sanguinolenta)	Fluoruro Paraquat Diquat Talio Cumarinas Indandionas Endotal Arsenicales	Fósforo Fosfuros Cicloheximida
	Estomatitis	Arsenicales inorgánicos Paraquat Diquat Compuestos de cobre	Talio
	Salivación	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Piretroides Nicotina Aminopiridina Fluoruro de sodio Cianuro Compuestos de cadmio	

Tubo digestivo e hígado

SISTEMA: Tubo digestivo e hígado, continuación			
	Dolor abdominal	Organofosforados Carbamatos de N-metilo Paraquat Diquat Nicotina Metaldehído Fluoruro Borato Fósforo Fosfuros Arsenicales inorgánicos Compuestos de cadmio Compuestos de cobre Talio Compuestos organoestánnicos Neonicotinoides	Compuestos clorofenoxi Ácidos alifáticos Clorato de sodio Creosota Endotal Aminopiridina Cumarinas Indandionas Fumigantes (ingeridos) Cicloheximida
	Íleo	Talio Diquat	Piriminilo
	Estreñimiento	Piriminilo	

Hígado

SISTEMA: Hígado	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Hepatomegalia	Compuestos de cobre Clorato de sodio Fosfina Tetracloruro de carbono Cloroformo	Arsenicales inorgánicos Hexaclorobenceno
	Ictericia (*Consulte la sección sobre piel).*		

Riñón

SISTEMA: Riñón	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Proteinuria/hematuria e insuficiencia renal aguda	Arsenicales inorgánicos Compuestos de cobre Fluoruro de sodio Naftaleno Borato Nitrofenoles Pentaclorofenol Clorato de sodio Fluoruro de sulfurilo Paraquat Diquat Arsina Dibromuro de etileno	Compuestos de cadmio Fósforo Fosfuros Fosfina Compuestos clorofenoxi Creosota Compuestos organoestánnicos

Riñón

SISTEMA: Riñón			
	Rabdomiólisis	Neonicotinoides Avermectinas	
	Disuria, hematuria, piuria	Clordimeformo	
	Poliuria	Colecalciferol	Fluoruro
	Hemoglobinuria	Naftaleno Clorato de sodio Arsina	
	Orina de color rojo vino (porfirinuria)	Hexaclorobenceno	
	Orina ahumada	Creosota Endotal	
	Glucosuria		Compuestos organoestánnicos
	Cetonuria		Borato

Sangre

SISTEMA: Sangre	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Hemólisis	Naftaleno Clorato de sodio Arsina	Compuestos de cobre Cresol
	Metahemoglobinemia	Clorato de sodio Creosota Propanilo Metobromurón	Clordimeformo Cianuro Cresol Cobre Arsina Diflubenzurón Nitrofenol Metolaclor
	Hipoprotrombinemia	Cumarinas Indandionas	Fósforo Fosfuros Tetracloruro de carbono
	Hiperpotasemia	Clorato de sodio Naftaleno Arsina	Fluoruro de sodio
	Hipocalcemia	Fluoruro	Talio Fósforo Fosfuros
	Hipercalcemia	Colecalciferol	
	Carboxihemoglobinemia		Compuestos organoestánnicos
	Anemia	Naftaleno Clorato de sodio Arsina Arsenicales inorgánicos	
	Leucopenia Trombocitopenia	Arsenicales inorgánicos	

Sangre

SISTEMA: Sangre, continuación			
	Elevación de las enzimas LDH, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, ALT y AST	Tetracloruro de carbono Cloroformo Fosfina	Arsenicales inorgánicos Fósforo Fosfuros Clorato de sodio Nitrofenoles Pentaclorofenol Talio Organoclorados Compuestos clorofenoxi
	Deficiencia de acetilcolinesterasa en glóbulos rojos y pseudocolinesterasa en plasma	Organofosforados	Carbamatos de N-metilo

Sistema reproductivo

SISTEMA: Reproductivo	SÍNTOMAS/ SIGNOS/CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICO DE ESTAS INTOXICACIONES	PUEDE OCURRIR EN ESTAS INTOXICACIONES
	Recuento bajo de espermatozoides	Dibromocloropropano	Kepone

Índice de productos pesticidas

Símbolos

1,2-dicloropropano 162
1,3-dicloropropeno 162
1-2-dicloroetano 162
2,3,6-TBA 121
2,3,7,8-tetra CDD 98
2,4,5-T 98, 99
2,4-D 98, 99, 101, 218, 222
2,4-DB 98, 99
2,4-DP 98, 99 215, 216
2-bencil-4-clorofenol 205
3-dinitrofenol 106
4-aminopiridina 188
4-cloroanilina 87
4-terc-amilfenol 205

A

AASTAR 45
Aaterra 156
Aatrex 123
Abamectina 70
Abate 47
Abathion 47
Abol 57
Abound 145
Absolute 145
Accelerate 191
Accotab 122
Accothion 46
acefato 45, 229
aceite de cedro 128
aceite de citronela 128
aceite de clavo 72, 75
aceite de eucalipto limón 128, 131, 132
aceite de hierba limón 128
aceite de pino 207
aceites esenciales 131-132
acetamidas 120
acetamiprid 91
acetato 152
acetato de dinoseb 106
acetato de fenilmercurio y amonio 152
acetato de fentina 154
acetato de metoxietilmercurio 152
acetato fenilmercúrico 152, 204
acetoarsenito de cobre 136
ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético 99
ácido 2,4-diclorofenoxiacético 98, 99
ácido 2-metil-3, 6-diclorobenzoico 99
ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético 99
ácido arsénico 137
ácido bencenoacético 145
ácido bórico 7, 80-82
ácido cacodílico 138
ácido fluorhídrico 85
ácido giberélico 72-73
ácido metanoarsónico 138
ácido metil fenoxiacético 222
ácido triclorobenzoico 121
ácidos crisantémicos 38
ácidos piretólicos 38
Acrex 106
Acricid 107
acrilaldehído 163
acrilonitrilo 162, 165, 166, 169
acroleína 162, 163
Actellic 47
Admire 91
Advantage 91
Afalon 124
Aficida 57
Afugan 47
Agritox 44
Agrosan 152
Agrothion 46
alaclor 120, 229
Alanox 120
alcaloide de Veratrum 76
alcohol etílico 196
alcohol isopropílico 200-201
alcoholes 196, 200-201
aldehídos 201
aldicarb 57
aldrina 63, 64, 223, 226
aletrina 41
Allegro 145
Allisan 144
Alon 124
aluminio de fosamina 118
Amaze 45
Ambox 107
Ambush 42
Amerol 123
Ametrex 123
ametrina 122
Amex 122
aminocarb 57
aminotriazol 123
Amiral 150

Amistar 145
amitrol 123
Ammo 41
anilazina 156
anilidas 118, 120
Ansar 170 138
Ansar 8100 138
Anthio 46
Anticarie 144
anticoagulantes 7, 173-176
Antimilace 192
Apachlor 44
Apex 47
Aphox 57
Apl-Luster 156
Aprocarb 57
Aquacide 39
Aquathol 191
Arbotect 156
Arelon 124
Aresin 124
Aretit 106
Armada 145
Arrhenal 138
Arsenal 122
arseniato de calcio 137
arseniato de cobre y cromo 150
arseniato de plomo 137
arseniato de sodio 137
arseniato de zinc 137
arseniato disódico 137
arseniatos 135, 137
arsenicales 135-139, 226
arsénico 135-139, 212, 214, 223, 224, 226, 229
arsénico blanco 136
arsénico marino 137
arsenito de calcio 136
arsenito de cobre 136
arsenito de cobre ácido 136
arsenito de sodio 136
arsenito monocálcico 136
arsenitos 135, 136
arsenobetaína 137
Arsinyl 138
Arsonate Liquid 138
arsonatos 135, 138
Aspon 47
Aspor 148
asulam 121
Asulox 121
Asuntol 44
Atranex 123
atrazina 123, 225
Aules 146
avermectina 70
Avicol 144
Avitrol 188
Azac 121
azadiractina 71
Azar 121
azinfós-metilo 44
Azodrin 45
Azolan 123
Azole 123
Azo-shield 145
Azotech 145
azoxistrobina 145
Azoxy 145
azufre 93
azufre coloidal 93
azufre elemental 93

B

Bacillus thuringiensis 70, 71-72
Balan 122
Balfin 122
Banner Heritage 145
Banvel 121
Barricade 41
Barrier 121
bartrina 41
Bas 145
Basagran 121
Basalin 122
Basanite 106
Bash 44
Batasan 154
Baygon 57
Bayleton 150
Bayrusil 47
Baytex 46
Baythion 47
Baythion-C 45
Baythroid 41
Belmark 41
bencenos sustituidos 144-145
bendiocarb 57
Benefin 122
Benex 156

benfluralina 122
Benlate 156
benomilo 156, 226, 229
bensulida 45
bentazona 121
benzamida 120
benzoato de bencilo 80
Benzofuroline 42
benzonitrilos 121
Betadine 204
Betasan 45
Bexton 120
BHC 64
Bidrin 44
bifenilos
policlorados (PCB) 215, 224, 225
bifentrina 229
Bilevon 205
binapacril 107
bioaletrina 41
Biodehido Snailkill 192
bioresmetrina 41
Birlane 44
Black Flag 39
Black Leaf 40 73
Bladafum 45
Bladvel 193
Bo-Ana 44
Bolate 138
Bolero 121
Bolls-Eye 138
Bolstar 47
bomil 44
Bonfire 112
Bophy 138
boratos 7, 80-82
Bravo 144
Brestan 154
Brodan 45
brodifacoum 173, 174, 175
bromacilo 123
brometalina 182-183
bromodiolona 173, 175
bromofos 45
bromofos-etilo 45
bromuro de metilo . 161, 162, 165, 223, 226
Broot 57
Bueno 6 138
bufencarb 57
butaclor 229
butilato 121, 223
butóxido de piperonilo ... 75, 195, 215, 229
butralin 122
Bux 57

C

Cabrio 145
cacodilato de sodio 138
cacodilato de sodio 138
Caddy 155
Cadminate 155
Cad-Trete 154, 155
Calar 138
Caldon 106
Caliber 90 123
CAMA 138
Caparol 123
Captaf 149
captafol 149, 229
captan 149
Captanex 149
Carbamate WDG 146
carbamatos de N-metilo 56-60
carbamatos de N-metilo 56-60
carbamatos.....45, 56-60, 64, 121
Carbamult 57
carbarilo 57, 225, 229
carbofenotión 44
carbofurano 57, 223
Carpene 156
Carzol 57Casoron
..... 121
Castrix 180
CCN52 41
CDD 98, 103
CDF 98, 103
Cekiuron 124
Ceku C.B. 144
Cekumeta 192
Celathion 44
Ceresan 152
cetrimida 201-202
Chem Bam 148
Chem Rice 120
Chemisco 39, 112
Chemox General 106
Chemox PE 106
Chemsect DNBP 106

Chemsect DNOC 106
Chipco 145
Chipco Choice 89
Chipco Thiram 75 146
Chrysron 42
cianamida 189
cianamida de calcio 189
cianofenfós 44
cianofós 46
cianoimina 90
cianuro de hidrógeno 161, 162, 164-165, 169
cianuro de sodio 161, 162, 164-165
cicloato 121
ciclodienos 63, 64
cicloheximida 156
ciflutrina 40, 41
cihexatina 84
cinerinas 38
Ciodrin 46
cipermetrina 40, 41, 229
cismetrina 41
citioato 46
Classic 124
cloetocarb 57
cloramina 203
clorato de sodio 193-195
clordano 63, 64, 224, 226, 229
clordecona 225, 229
clordimeformo 82-83, 229
clorfenvinfos 44
clorfoxim 45
clorhexidina 202-203
clorimuron etil 124, 227
clormefós 44
cloroanilina, p- 229
clorobencilato 63, 64, 83-84
clorofacinona 175
clorofeno 104
clorofenoxis 98-101, 222, 229
cloroformo 161, 162
cloroneb 144, 145
cloropicrina 161, 162
cloropiridina 121
clorotalonil 144, 145, 229
clorotolurón 124
clorpirifós 43, 45, 216, 223, 225, 226, 227
clortiofós 44
Clorto Caffaro 144
Clortosip 144
Clortran 144
cloruro de benzalconio 201-202
cloruro de cadmio 154, 155
cloruro de cetilpiridio 201-202
cloruro de fentina 154
cloruro de metileno 162, 165
cloruro de metoxietilmercurio 152
clotianidina 90, 91
colecalciferol 182-183
Combat 89
Compass 145
Compound 1080 180
compuesto de ácido picolínico 122
compuestos de cadmio 154-156
compuestos de cobre 150-152
compuestos de fluorodinitrotoluidina ... 122
compuestos de metilmercurio 152
compuestos de metoxietilmercurio 152
compuestos haloaromáticos 87-88
compuestos organomercúricos 143, 152-153
Contrac 175
Contraven 45
Co-Ral 44
Cornet 145
Cotoran 124
Cottonex 124
Counter 45
Cov-R-Tox 175
Crab-E-Rad 138
Crag Turf Fungicide 531 ..... 154, 155
creosota 189-190
cresol 189-190, 205-206
crimidina 173, 180, 181
Crisazina 123
Crisfolatan 149
Crisuron 124
cromato de potasio 154, 155
cromato de potasio 154, 155
Crotothane 106
crotoxifós 46
crufomato 46
Cryolite 84, 86
cumacloro 173, 175
cumafós 44, 223
Cuman 146
cumarinas 173-176
cumatetralilo 173, 175
Curacron 47
Curamil 47
Curitan 156

Curacron 47
Curamil 47
Curitan 156
Cutter 129
Cyanox 46
Cybolt 41
Cyflee 46
Cygnus 145
Cygon 47
Cylan 45
Cymbush 41
Cymperator 41
Cynoff 41
Cyolane 45
Cyperkill 41
Cypona 46
Cyrux 41
Cythion 47
Cytrolane 45

D

Daconate 6 138
Daconil 2787 144
Dailon 124
Dal-E-Rad 138
Danitol 41
Dapacryl 107
Dart 87
Dasanit 45
dazomet 162, 165
DBPC 225
DCNA 144
DDE 63, 64, 215, 224, 225, 226, 228
DDT 63, 64, 118, 215, 223, 224,
de urea sustituida 87-88
Decis 41
DEET 128-130, 196
DEF 46
DeFend 47
Defol 193
De-Fol-Ate 193
Deftor 124
De-Green 46
Delnav 44
DeltaDust 41
DeltaGard 41
deltametrina 41
Deltex 41
demetón 44
demetón-metilo 44
demetón-S-metilo 46
Demon 41
Denarin 156
derivado de isopropilamina
del ácido nicotínico 122
derivado de la ciclohexenona 122
derivado del dinitroaminobenceno 122
derivados de la urea 124
derivados del ácido anísico 121
derivados del ácido benzoico 121
Dermaadex 205
Dervan 193
desecante de alto rendimiento H-10 137
Des-i-cate 191
desmetrina 122
Dessin 106
destilados de petróleo 195, 196, 197
Detamide 129
detergentes catiónicos 201-202
Dethdiet 182
dialato 121
dialifor 44
Di-allate 121
Diaract 87
diazinón 44, 46, 222, 225, 226
dibenzodioxina clorada 98, 103
dibenzofurano clorado 98, 103
dibrom 47
dibromocloropropano 162
dibromocloropropano 166, 225
dibromuro de diquat 110
dibromuro de etileno 161, 162, 163, 166
Dicamba 99, 121
Dicarbam 57
Dichlorprop 99
diclobenilo..... 121
diclofentión 46
diclofop-metilo 229
diclorán 144, 145
diclorofentión 44
dicloruro de etileno 161, 162
diclorvós 46, 227, 229
dicofol 63, 64, 223
dicrotofós 44
Dicurán 124
dieldrín 63, 64, 218, 224
dienocloro 63, 64
difacin 175

difacinona 175
difenacoum 173, 175
difetialona 175
diflubenzurón 87
Difolatan 149
Dilie 138
Dimecron 45
dimefentoato 47
dimefox 44
dimetán 57
Dimethan 57
dimetoato 44, 47
dimetrina 41
Dimilin 87
Dinitro 106
Dinitro General Dynamyte 106
Dinitro Weed Killer 5 106
Dinitro-3 106
dinitrocresol 106
dinitrofenoles 105-107
dinobutón 106
dinocap 105, 106
Dinofen 106
dinopentón 106
dinoprop 106
dinosam 106
dinoseb 106
dinosulfón 107
dinotefuran 90, 91
dinoterbón 107
dioxacarb 57
dioxatión 44
dióxido de azufre 161, 162, 164
dióxido de benzotiadiazinona 121
dioxinas 225
Dipher 148
dipiridilos 110, 111
Dipterex 47
diquat 110, 111, 112-116, 218
Direx 124
Dirimal 122
disolventes clorados 196
Distinguish 145
disulfiram 147, 189
disulfotón 44
disulfuro de carbono 161, 162, 164, 166, 168
Disyston 44
Di-Tac 138
Dithane 148
Dithione 45
Ditrac 175
Diurex 124
diurón 124, 229
DMA 138
DNAP 106
DNBP 106
DNC 106
DNOC 106
dodina 156
Dosaflo 124
Dotan 44
DPA 120
DPX 1410 57
Dragnet 42
Drawinol 106
Drexar 530 138
Drop-Leaf 193
DSE 148
DSMA 138
D-trans 41
Dual 120
Duraphos 45
Duratox 46
Dursban 45
Dycarb 57
Dyclomec 121
Dyfonate 45
Dylox 47
Dyna-shield 145
Dynasty 145
Dyrene 156

E

E-48 46
E601 45
E605 44
Earthcide 144
Easy Off-D 47
EBDC 148-149
ebutiurón 124
edifenfós 46
Ekamet 46
Ekatin 47
Eksmin 42
Elecron 57
Elgetol 30 106
Elgetol 318 106

Elimite 42

F

Fac 45
Fall 193
Famfos 44
famfur 44
Famid 57
Far-go 121
Femos 57
fenamifós 44
fencapton 47
Fenclorfos 47
fenitrotión 46
Fenkill 41
fenofosfón 44
fenoles 205-206
fenotrina 41
fenoxicarb 229
fenpropatrin 41
fensulfotión 45
fentinoacetato 154
fentión 44
fentión 46
fentoato 47
fenvalerato 40, 41
ferbam 146, 148, 229
Ferberk 146
Fermide 850 146
Fernasan 146
Ficam 57
fipronilo 89, 229
Firestorm 112
Flectron 41
Flint 145
flucitrinato 41
flucloralina 122
Fluent 41
flumeturón 124
fluoaluminato de sodio 84, 86
fluoracetamida 173, 180, 181
fluoroacetato de sodio 173, 180, 181
fluoruro de sodio 84, 85, 86
fluoruro de sodio y aluminio 84
fluoruro de sulfurilo 161, 162, 164, 166
fluoruros 80, 84-87
fluosilicato de sodio 84, 85, 86
flutriafol 150
fluvalinato 41
FMC 9044 107
Folcord 41
Folex 47
Folosan 144
Folpan 149
folpet 149
Foltaf 149
fonofos 45, 223
forato 45, 223, 227
formaldehído 161, 162, 163, 201
formentate 57
formotión 46
fosalona 43, 47
fosfamidón 45
fosfina 161, 162, 164, 168-169
fosfolán 45
fosfonatos 118-120
fósforo amarillo 173, 176, 178
fósforo blanco 176
fósforo, amarillo 173, 176, 178
fósforo, blanco 176
fosfuro de aluminio 161
fosfuro de zinc 173, 176, 177, 178, 179
fostietán 45
Four way 145
foxim 47
Frontline 89
Frontline Topspot 89
ftaltrina 42
Funginex 156
Fungitrol II 149
Furadan 57
furetrina 41
furiazole 229

G

G 28029 47
GA3 72-73
Gallocide 75
Gallotox 152
gamma BHC 64
gamma HCH 64
Gamophen 205
Gardona 47
Gardoprim 123
Garlon 121
gas arsina 135, 136, 140-141

Gaucho 91
Gebutox 106
Gem 145
Gesafram 50 123
Gesagard 123
Gesapax 123
Gesatop 123
giberelina 72-73
Glicofen 156
glicoles 196
glifosato 118-120, 222
glifosato-trimesio 119
glutaraldehído 201
Glyfonox 118
Go-Go-San 122
Graduate A+ 145
Gramoxone 112
Granurex 124
guaiacol 189
Gusathion 44
Guthion 44
Gypsine 137I

H

Haipen 149
Halizan 192
halocarbonos 161
haluros de metilo 162
Hanane 44
Havoc 175
HCB 103, 144, 145, 216
HCH 64
Headline 145
Hel-Fire 106
Helmquat 112
Helothion 47
heptacloro 63, 64, 226, 229
heptenofós 46
Herald 41
Herbi-All 138
herbicida para césped Endothall 191
Herbicide 273 191
Herbodox 122
Heritage 145
hexachoran 64
hexacloro 64
hexaclorobenceno 64, 103, 144,
hexaclorociclohexano 63
hexacloroetano 229
hexaclorofeno 205-206
Hexaferb 146
Hexathane 148
Hexathir 146
Hexazir 146
hexitiazox 229
Hibiclens 202
Hibistat 202
hidróxido de fentina 154
hidróxido de metilmercurio 152
hidróxido de triciclohexilestaño 84
hidróxido de trifenilestaño 230
hipoclorito de calcio 203
hipoclorito de sodio 203
hipocloritos 203
Hoe 002784 107
Honor 145
hormiguicida Jones 137
hormiguicida Terro 137
Hostaquick 46
Hostathion 47
Hot Shot Flea Killer 39
Hydrothol 191
Hyvar 123

I

IBP 46
imazapir 122
Imicide 91
imidacloprid 90, 91
Imidan 47
indandionas 173-176
Insignia 145
iodofenfós 46
IP50 124
iprodiona 156, 229
iprovalicarb 229
IR3535 128
isofenfós 45
isolán 57
Isopestox 45
isoprocarb 57
isopropanol 196, 200
isoproturón 124
isoxatión 46
ivermectina 70

J

jasmolinas 38
Juwel 145

K

Kack 138
Kafil 42
KafilSuper 41
Karathane 106
Karmex 124
Karphos 46
KBR 3023 ..... 128, 131
Kerb 120
Kiloseb 106
Kitazin 46
KM 193
Knockmate 146
Koban 156
Kobu 144
Kobutol 144
Korlan 47
kresoxim-metilo 145
Kromad 154, 155
Kryocide 84
Kusatol 193
Kwell 63
Kypman 80 148
Kypzin 148

L

Lance 57
Landrin 57
Lannate 57
Lasso 120
Leafex 193
lenacilo 123
leptofós 46
Lexone 123
lindano 63, 64, 128, 224, 226
Linex 124
Linorox 124
Linurex 124
linurón 124
Liqua-Tox 175
Lorox 124
Lorsban 45
Lysol 205

M

MAA 138
Maki 175
malatión 47, 128, 227
MAMA 138
mancozeb 148, 226, 229
Mancozin 148
maneb 148-149, 218, 226, 229
Maneba 148
Manex 148
Manex 80 148
Manzeb 148
Manzin 148
Marlate 64
Matacil 57
Maxforce 89
MCPA 99, 222
MCPB 99
MCPP 98, 99
M-Diphar 148
Mecoprop 99, 101, 222
mefosfolán 45
Melprex 156
MEMA 152
MEMC 152
Mentor 145
Meothrin 41
mercaptofos 46
mercapturato de alaclor 225
mercapturato de atrazina 225
Mercuram 146
mercuriales 204
mercurobutol 204
mercurocromo 204
merfós 47
Merge 823 138
Merit 91
Merpafol 149
Merpan 149
Mertect 156
Mesamate 138
Mesurol 57
META 192
metabenztiazuron 124
metacrilato de dinoseb 107
Metadelphene 129
metalaxil 156, 157
metaldehído 192-193
Metalkamate 57

metam potasio 162, 165
metam sodio 146-147, 162, 165, 229
metamidofós 45
metanoarsonato ácido de calcio 138
metanoarsonato disódico 138
metanoarsonato monoamónico 138
metanoarsonato monosódico 138
metanol 196
Metason 192
Metasystox-R 47
Metasystox-S 46
Methar 30 138
metidatión 45
metilados pentavalentes 135
metilfenol 190
metilparatión 44, 45
metiltritión 47
metiocarb 57
metobromurón 124
metoflutrina 229
metolaclor 120, 229
metomilo 57
metominostrobina 145
metopreno 88
metoxicloro 63, 64, 224
metoxifenol 189
metoxurón 124
metribuzina 123
mevinfós 45
Mezene 146
MGK 129
miclobutanil 150
Micromite 87
Miller 531 ..... 154, 155
Milo-Pro 123
mipafox 45
MIPC 57
mirex 63, 64, 224, 229
Mocap 46
Monitor 45
monocrotofós 45
monolinurón 124
monurón 124
Morocide 107
Morrocid 107
MSMA 138
Multamat 57
Muskol 128, 129
Mycodifol 149

N

N,N-dietil-3-metilbenzamida 128-130
N,N-dietil-m-toluamida 128-130
N-2790 45
nabam 148
naftaleno 161, 165, 167
naled 47
Namekil 192
naramicin 156
Neburex 124
neburón 124
neem 71
Neguvon 47
Nemacur 44
Nem-A-Tak 45
Nemispor 148
neonicotinoides 80, 90-92
Neopinamin 42
Nexagan 45
Nexion 45
n-fenilpirazonas 80, 88-90
NIA 9044 107
nicotina 70, 73-75, 90
Niomil 57
Nitrador 106
nitrapirina 229
nitrato fenilmercúrico 204
nitroimina 90
nitrolima 189
nitromersol 204
nitrometileno 90
Nitropone C 106
Nix 42
NMP 91
No Bunt 144
Nomersam 146
Nomolt 87
NRDC 149 41
Nudrin 57
Nuvanol-N 46

O

o-fenilfenol 205
Off! 129
Off! Skintastic for Kids 128
Oftanol 45
Ofunack 47
Ogam 145

OMPA 45
Opera 145
organoclorados 63-67, 89, 215-218, 223, 225, 226
organoestánnicos 154
organofosforados 30, 43-52, 64, 214-218, 220, 226, 227
orisastrobina 145
orizalina 122, 229
Orthene 45
Oust 124
Outflank 42
Over'nOut! 89
oxadiazolinona 122
oxadiazona 122
oxamil 57
oxidemetón-metil 47
oxideprofós 47
óxido arsenioso 136
óxido de cadmio 154, 155
óxido de calcio 154, 155
óxido de cobre 154, 155
óxido de cromo 154, 155
óxido de etileno 161, 162, 163
óxido de propileno 162, 163
óxido de zinc 154, 155
oxifluorfén 230

P

Pageant 145
Panogen 152
Panogen C 152
Pansoil 156
paradiclorobenceno 163, 165
paraformaldehído 161, 163
paraquat 110-116, 218, 226
Para-Shot 112
paratión 43, 44, 226, 227, 229
Parazone 112
Parzate 148
Parzate C 148
Pattonex 124
Payoff 41
PCB 215, 224, 225
p-cloroanilina 229
PCNB 144, 145
PCP 103-105, 223
PEBC 121
pebulato 121
penclorol 104
pendimetalina 122
Pennant 120
Penncap-M 45
Penncozeb 148
penta 104
Pentac 64
pentaclorofenato 152
pentaclorofenato de sodio 104
pentaclorofenol 103-105, 223, 229
pentacloronitrobenceno 144
pentacon 104
Pentagen 144
pentavalentes inorgánicos 135, 137
pentavalentes orgánicos 135, 138
penwar 104
Peridex 202
Permasect 42
permetrina 40, 42, 128, 215, 218, 223, 229
pertano 63
Perthrine 42
Pestox XIV 44
Pestox XV 45
Phaltan 149
Phenostat-A 154
Phisohex 205
Phosdrin 45
Phosvel 46
Phytar 560 138
picaridina 128, 131
picloram 122
picoxistrobina 145
Pinene 122
piraclostrobina 145
pirazofós 47
piretrinas 38-39, 226
piretro crudo 38
piretroides 38, 39-42, 45, 80, 220
piretroides tipo I 40
piretroides tipo II 40
piridafentión 47
pirimicarb 57, 229
pirimifos-etilo 47
pirimifos-metilo 47
Pirimor 57
pirofosfato de tetraetilo 45
pirrolida de N-metilo 91
Pival 175

Pivalyn 175
PMAA 152
PMD 128
Poast 122
poliboratos de sodio 81
polietilenglicol 196
Polyram-Ultra 146
Polytrin 41
Pomarsol forte 146
Pounce 42
povidona yodada 204
Pramitol 25E 123
Prebane 123
Prefar 45
Premerge 106
Premise 91
Prentox 39
Primatol 123
Primatol M 123
Primicid 47
Primin 57
Princep 123
Pristine 145
Proban 46
Prodalumnol Double 136
profenofós 47
Prolate 47
Prolex 120
prometón 123
Prometrex 123
prometrina 123
pronamida 120
propacloro 120, 229
Propanex 120
propanilo 118, 120
propargita 92
propazina 123
propetamfós 47
propiconazol 150
propiltiopirofosfato 47
propionato 152
propoxur 57, 229
Prosper 145
Protege 145
protoato 45
Provado 91
Prowl 122
Proxol 47
Prozinex 123
Purge 39
Purivel 124
Pynamin 41
Pynosect 42
Pyrocide Fogging Concentrate 39

R

Rad-E-Cate 25 138
radiona 175
Raid Ant & Roach Killer 39
Raid Fogger 39
Ramik 175
Rampage 182
Rampart 45
Ramrod 120
Rapid 57
Rapid Kill 112
Rapier 120
Razor Burn 112
Reglone 112
Renown 145
resmetrina 42, 229
Ridomil 156
Ripcord 41
Riselect 120
Rodine 182
Rody 41
Ro-Neet 121
ronnel 47
Ronstar 122
rotenona 75-76, 218
Round-up 118, 119
Rovral 156
Rozol 175
RTU-trifloxistrobinmetalaxil 145
Ruelene 46

S

sabadilla 70, 76-77
Safrotin 47
SAGA 42
sal de isopropilamina 119
sal monohidrato de dibromuro 110
sales de cadmio 155
sales de dinoterb 107
Salvo 138
Sanspor 149

Saprol 156
Sarclex 124
Saturn 121
Sawyer 129
schradan 45
sebacato de cadmio 154, 155
Selinon 106
Semeron 123
Sencor 123
Sencoral 123
Sencorex 123
setoxidim 122
Setrete 152
Sevin 57
Shimmer-ex 152
sidurón 124
silicofluoruro de sodio 84
simazina 123
Sinbar 123
Sinituho 104
Sinox 106
Siperin 41
Skeeter Beater 129
Skeeter Cheater 129
Snox General 106
Sodanit 136
Sodar 138
Sonalan 122
Soprabel 137
Sopranebe 148
Sovran 145
Soygard 145
Spike 124
Spinosad 77
Sporgard 145
Spotrete WP 75 146
Spotrete-F 146
Spra-cal 137
Spring Bak 148
S-Seven 46
Stam 120
Stamina 145
Stampede 120
Stirofos 47
Stomp 122
Stratego 145
Stroby/Sovran 145
Subdue 156
Subitex 106
succinato de cadmio 154, 155
Sulerex 124
sulfato de cadmio 154, 155
sulfato de nicotina 73
sulfato de talio 173, 176, 177, 179
sulfometuron-metilo 124
sulfotep 45
sulfuro de hidrógeno 93
sulprofós 47
Sumicidin 41
Sumithion 46
Super Crab-E-Rad-Calar 138
Super Dal-E-Rad 138
Super Tin 154
superwarfarinas 173
Supracide 45
Supra-Quick Flea & Tick Mist 39
Surecide 44
Surflan 122
Surgi-Cen 205
Surofene 205
Suspend 41
Sutan 121
Suzu 154
Suzu-H 154
Swat 44
Syntox 44

T

Tag HL 331 152
Talan 106
Talcord 42
Talon 175
Tamex 122
Target MSMA 138
Tartan 145
Tattoo 57
TBT 224
TCBA 121
Tebusan 124
Tecto 156
teflubenzurón 87
temefós 47
Temik 57
TEPP 45
terabacilo 123
terbucarb 121
terbufós 45

terbutilazina 123
Terbutrex 123
terbutrina 123
Ternit 123
Terraclor 144
Terraneb SP 144
Terrazole 156
Tersan 1991 156
tetraborato de sodio decahidrato 81
tetracloruro de carbono 161, 162, 168
tetraclorvinfós 47
tetradifón 223
tetrametilenodisulfotetramina 180, 181
tetrametrina 42
Tetrapom 146
TETS 180, 181
Texosan 205
Thibenzole 156, 157
Thimer 146
Thimet 45
Thioknock 146
Thionex 63, 64
Thiophal 149
Thiotepp 45
Thiotex 146
Thiramad 146
Thirasan 146
Thiuramin 146
Three way 145
tiabendazol 156
tiacloprid 91, 229
tiametoxam 90, 91
Tiguvon 46
Tillam 121
Tilt 150
timerosal 204
timol 205
Tinmate 154
tiobencarb 121
tiocarbamatos 121, 146-148
tiodicarb 229
tiofos 44
tioftalimidas 149
tiometón 47
tiram 146, 147-148, 154, 155
Tirampa 146
TMTD 146
tolifluanida 229
Tolkan 124
tolueno 196
Tolurex 124
Tomcat 175
Torak 44
Tordon 122
Touchdown 112
toxafeno 63, 64, 229
TPTA 154
Tralex 42
tralometrina 42
Trametan 146
Trans-Vert 138
Treflan 122
triadimefon 150
trialato 121
triazinas 123
triazofós 47
triazoles 123, 143, 150
Tribac 121
Tribunil 124
tributilestaño 224
Tricarbamix 146
triclocarbán 205
triclopir 121
triclorfón 47
tricloronato 44
triclosán 201, 205
trifenilestaño 154
trifloxistrobina 145
trifluralina 122, 229
Trifocide 106
triforina 156, 157
Trifungol 146
Trilex 145
Trimangol 148
trimetacarb 57
Trio 145
trióxido de arsénico 135, 136
Tri-PCNB 144
Tripomol 146
Triscabol 146
Trithion 44
Tritoftorol 148
trivalentes inorgánicos 135, 136
Truban 156
Tuads 146
Tubotin 154
Tuffcide 144
Tupersan 124

Turcam 57
Turf-Cal 137

U

Ultracide 45
Unicrop DNBP 106
Unidron 124
Uniform 145
Unisan 152
uracilos 123
USF 145
Ustadd 41

V

Vancide MZ-96 146
Venturol 156
Venzar 123
verde de París 136, 150
verde de Schweinfurt 136
verde esmeralda 136
verde francés 136
verde mitis 136
Vertac 106
Vertac General Weed Killer 106
Vertac Selective Weed Killer 106
Vigilante 87
vinclozolina 224, 226, 230
Vondcaptan 149
Vonduron 124
Vydate L 57

W

warfarina 173, 175
Wax Up 122
Weedazol 123
Weed-E-Rad 138
Weed-E-Rad 360 138
Weed-Hoe 138

X

xileno 196

Y

yodo 204
yoduros de metilo 162

Z

Zebtox 148
Ziman-Dithane 148
Zincmate 146
zineb 148
ziram 146, 148
Ziram F4 146
Ziram Technical 146
Zirberk 146
Zirex 90 146
Ziride 146
Zitox 146
Zolone 47
Zotox 137